

Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences
Anadolu Kliniği
Tıp Bilimleri Dergisi



Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences

Anadolu Kliniği

Tıp Bilimleri Dergisi

Anatolian Clinic
The Journal of Medical Sciences

Mayıs 2022; Cilt 27, Sayı 2
May 2022; Volume 27, Issue 2

Mayıs 2022; Cilt 27, Sayı 2

May 2022; Volume 27, Issue 2

Sahibi / Owner

Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı adına / on
Behalf of the Hayat Foundation for Health and Social
Services

Ahmet Özdemir, Dr.

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Hasan Demirhan, Doç. Dr.

Başeditör / Editor-in-Chief

Sedat Akbaş, Doç. Dr.

Türkçe & İngilizce Dil Editörleri / Language Editors

Damla Nihan Yıldız

Tasarım Uygulama / Design

Ahmet Yumbul

Baskı-Cilt / Printing-Binding

Pınarbaş Matbaa Ltd. Şti.

☎ 0212 544 5877

İletişim / Contact

Küçükmühendis Sk. 7 Fatih/İstanbul

☎ 0212 588 2545 ☎ 0212 697 30 30

🌐 dergipark.org.tr/tr/pub/anadoluklin

✉ anadoluklinigi@gmail.com

ISSN: 2149-5254 / e-ISSN: 2458-8849

Uluslararası hakemli bir dergidir. Yılda üç kez (Ocak, Mayıs, Eylül aylarında) basılı ve elektronik olarak yayımlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Gönderilen ve yayımlanan içeriğin tüm sorumluluğu içeriğin yazar(lar)ına aittir.

© Yayın hakları yayıncıya aittir.

Kaynak gösterilerek alıntılanabilir.

Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences is an international peer-reviewed journal, published triannually (in January, May, September) both in print and electronically. Publication languages are Turkish and English. All responsibility for the submitted and published content rests solely with the author(s). Authors transfer all copyrights to the Journal. Published content can be cited provided that appropriate reference is given.

Derginin eski (1933–1954) adı / Previously (1933–1954) named: Anadolu Kliniği

Derginin kısa adı / Abbreviated: Anadolu Klin / Anatol Clin

Yer aldığı indeksler / Indexed by

TR Dizin (TR Index), Türkiye Citation Index, Google Scholar, TürkMedline Pleksus, SCILIT, Scientific World Index, AcademicKeys, ResearchBib, J-Gate, ScopeMed, OAJI, DOAJ, MIAR

Editörlerden

Değerli yazar ve okurlarımız,

2022 yılının ikinci sayısında siz değerli okurlarımıza 13 araştırma makalesi, 1 olgu sunumu ve 2 derleme olmak üzere toplam 16 bilimsel yazıyı sunmaktayız.

Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi'ne göndereceğiniz yazıların atıf almalarını kolaylaştırması ve daha geniş okuyucu kitlesine ulaşması amacıyla ana metninin İngilizce olmasını kabul açısından önemsiyoruz. Orijinal araştırma makalelerinde (prospektif, retrospektif, deneysel vb.) Gereç ve Yöntemler bölümünde etik kurul merkezi, onay/karar numarası ve tarihinin açık bir şekilde belirtilmesi gerekmektedir. Ayrıca olgu sunumu ve serilerinde Bilgilendirilmiş Onam Formunun alındığı açık bir şekilde yer almalıdır. Gönderdiğiniz tüm yazılar için intihal raporu istenmektedir ve benzerlik indeksinin %20 ve üzerinde olması durumunda değerlendirme sürecine girmeden yazara iade edilmektedir. Yazılarda dikkat edilmesi gereken önemli noktalar; başlıklar, yazar ad ve soyadları, yazar sıralaması, ilişkili kurum bilgileri, yazışma yazarı bilgileri (adı, soyadı, adres, mail adresi), ORCID bilgileri, Öz ve Abstract yapılandırması, anahtar sözcükler, çıkar çatışması ve finansman bildirimidir. Bu noktalar değerlendirme sürecini hızlandırmak ve daha özgün yazılar yayımlanması açısından çok önemlidir.

Tüm yazar ve okuyucularımıza; hakemlerimize; ilgili alan editörlerimize ve teknik ekibimize verdikleri destek için teşekkür ederiz.

Sizleri tekrar sevgi ve saygıyla selamlayarak katkı ve desteklerinizin artarak devam etmesini temenni eder yeni yılın insanlığa sağlık, mutluluk ve huzur getirmesini dileriz.

Tüm dergimiz editörleri adına,

Doç. Dr. Sedat Akbaş

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ORJİNAL ARAŞTIRMA / ORIGINAL RESEARCH

- 103** Asistan hekimlerde korona virüs salgını nedeniyle yaşanan zorluklar, kaygı düzeyi ve tükenmişlik sendromunun incelenmesi
Examination of challenges, anxiety and burnout among assistant physicians due to corona virus outbreak
Seda Türkü, Eda Aslan, Şenel Tot Acar, Semra Erdoğan, Gamze Güler, Beyza Erdoğan Aktürk, Emre Özslan
- 115** Özgül öğrenme bozukluğu için dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu komorbiditesi her zaman olumsuz bir durum olmayabilir mi?
Is attention deficiency hyperactivity disorder comorbidity not always a negative scenario for specific learning disorder?
Merve Yazıcı, Mert Beşenek
- 127** Avrupa ülkelerinin D vitamini ortalama düzeyleri ile COVID-19 vaka ve mortalite oranları arasındaki ilişki
Relationship between average vitamin D levels of European countries and COVID-19 case and mortality rates
Lütfiye Karcioğlu Batur, Zeynep Hatice Çöklü
- 135** HIV/AIDS hastalarında yaşam kalitesinin değerlendirilmesi
Evaluation of quality of life in HIV/AIDS patients
Esmâ Eroğlu, Merve Sefa Sayar
- 142** Atriyal fibrilasyon hastalarında nabız basıncı indeksinin kardiyembolik olaylar ve mortalite ile ilişkisi
The relationship of pulse pressure index with cardioembolic events and mortality in atrial fibrillation patients
Serhat Karadavut, Murat Çetin, İsmail Altıntop
- 150** The effects of the music intervention on anxiety, pain, vital signs, and patient satisfaction in intravitreal injection: a randomized controlled study
Intravitreal enjeksiyonda müzik müdahalesinin ağrı, anksiyete, vital bulgular ve hasta memnuniyetine etkisi: randomize kontrollü çalışma
Mustafa Hiz, Yeliz Cigerci, Mustafa Dogan
- 162** Comparison of two different augmentation techniques
İki kemik arttırım yönteminin karşılaştırılması
Hatice Balci Yuçe, Zekeriya Tasdemir
- 173** Osmanlı tıp literatüründe Türkçe yazılan ilk bahnâmenin güncel üroloji açısından değerlendirilmesi
The evaluation of the first bahnâme written in Turkish in the Ottoman medical literature concerning current urology
Muhammet İhsan Karaman, Adem Az
- 184** Hemşirelerin hastane etik iklim algılamalarının iş doyumuna üzerine etkisinin belirlenmesi
Determining the effects of nurses' hospital ethical climate perceptions on job satisfaction
Mukadder Gün, Gülay Yıldırım, Safiye Ağapınar Şahin
- 194** Anti-apoptotic effects of valproic acid treatment on dopaminergic neuronal loss in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease in rats
Siçanlarda 6-hidroksidopamin modeli ile oluşturulan Parkinson hastalığında valproik asit tedavisinin dopaminergik nöronal kayıp üzerindeki anti-apoptotik etkileri
Alev Cumbul, Siğnem Eyuboğlu, Elif Çiğdem Keleş, Ünal Uslu, Ece Genç
- 204** Hepatit C'ye bağlı siroz hastalarında hepatosellüler karsinom gelişiminde öngördürücü faktörlerin retrospektif analizi
Retrospective analysis of predictive factors for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C-induced cirrhosis
Fatih Türker, Betül Çavuşoğlu Türker, Tolga Şahin
- 209** Relationships between guilt and forgiveness in university students
Üniversite öğrencilerinde suçluluk ve affetme arasındaki ilişkiler
Cem Malakcioglu
- 215** Otoloji-nörotoloji alanındaki kitapların bibliyometrik analizi-Türkiye örneği
Bibliometric analysis of books in the field of otologyneurology-Turkey case
Nurullah Türe, Ali Güvey, Muhammet Fatih Topuz

VAKA SUNUMU / CASE REPORT

- 221** Aşırı yeşil çay tüketimi ile ilişkili mani: bir olgu sunumu
Mania associated with excessive green tea consumption: a case report
Doğançan Sönmez, Çiçek Hocaoğlu

DERLEME / REVIEW

- 227** Mikrobiyolog gözüyle yenidoğan sepsisinin tanısında laboratuvarın rolü
The role of the laboratory in the diagnosis of newborn sepsis through the eyes of a microbiologist
Nazife Akman, Pınar Sağıroğlu
- 243** Helsinki Bildirgesi plasebo evrimi ve etik
Placebo evolution and ethics of the Helsinki Declaration
Sümeyye Yılmaz Çelik, Mehmet Karataş

BAŞEDİTÖR / EDITOR-IN-CHIEF

Doç. Dr. Sedat Akbaş

EDİTÖRLER / EDITORS

Temel Tıp Bilimleri / Basic Medical Sciences

Prof. Dr. Seyit Ankaralı

Anabilim Dalı: Fiziyojji
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: seyitankarali@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-3752-0846

Doç. Dr. Erkan Kılınc

Anabilim Dalı: Fiziyojji
Kurumu: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: erkankilinc27@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9261-2634

Prof. Dr. Handan Ankaralı

Anabilim Dalı: Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: handanankarali@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3613-0523

Dahili Tıp Bilimleri / Internal Medical Sciences

Prof. Dr. Fahri Ovalı

Anabilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: fovali@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-9717-313X

Doç. Dr. Aynur Görmez

Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: aynurdemirel@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-8537-9413

Prof. Dr. Mahmut Gümüş

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: mgumus@superonline.com
ORCID: 0000-0003-3550-9993

Prof. Dr. Cumali Karatoprak

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları
Kurumu: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: ckaratoprak@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-7902-9284

Prof. Dr. Mehmet Ak

Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Kurumu: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: drmehmetak@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1771-5654

Doç. Dr. İlker İnanç Balkan

Anabilim Dalı: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
E-mail: ilker.balkan@istanbul.edu.tr
ORCID: 0000-0002-8977-5931

Prof. Dr. Mehmet Koç

Anabilim Dalı: Radyasyon Onkolojisi
Kurumu: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: m_koc42@yahoo.com
ORCID: 0000-0003-1504-2900

Prof. Dr. Mustafa Duran

Anabilim Dalı: Kardiyoloji
Kurumu: S.B.Ü. Ankara S.U.A.M
E-mail: mduran2@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7584-3534

Prof. Dr. Mustafa Kanat

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: mustafa.kanat@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7361-8181

Doç. Dr. Kurtuluş Açıksarı

Anabilim Dalı: Acil Tıp
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: drkurtulus@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-0749-4651

Dış Hekimliği Bilimleri / Dentistry Sciences

Dr. Öğr. Üyesi Enes Özkan

Anabilim Dalı: Ağız Dış ve Çene Cerrahisi
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi
E-mail: drenesozkan@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8182-9042

Cerrahi Tıp Bilimleri / Surgical Medical Sciences

Prof. Dr. Nusret Akpolat

Anabilim Dalı: Patoloji
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: nusret.akpolat@inonu.edu.tr
ORCID: 0000-0002-9138-2117

Doç. Dr. Ahmet Salduz

Anabilim Dalı: Ortopedi Ve Travmatoloji
Kurumu: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: ahmetsalduz@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9448-6416

Doç. Dr. Ahmet Selim Özkan

Anabilim Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: asozkan61@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-4543-8853

Prof. Dr. Ebuzer Aydın

Anabilim Dalı: Kalp ve Damar Cerrahisi
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: ebuzermd@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9822-0022

Doç. Dr. H. Volkan Kara

Anabilim Dalı: Göğüs Cerrahisi
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
E-mail: volkan_kara@yahoo.com
ORCID: 0000-0001-7702-9731

Doç. Dr. Sedat Akbaş

Anabilim Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kurumu: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: drsedatakbas@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3055-9334

Doç. Dr. Serpil Yazgan

Anabilim Dalı: Göz Hastalıkları
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: serpily80@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6401-6376

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Fatih Şimşekoğlu

Anabilim Dalı: Üroloji
Kurumu: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
E-mail: muhammed.simsekoglu@iuc.edu.tr
ORCID: 0000-0001-7577-7955

Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

Damla Nihan Yıldız

Anabilim Dalı: Mantık
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü
Felsefe Bölümü
E-mail: nihanyildiz@gmail.com

YAYIN KURULU / ADVISORY BOARD

Prof. Dr. İbrahim Yıldırım

Plastik Cerrahi AD, Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Prof. Dr. Mehmet Koç

Konya İl Sağlık Müdürü, Radyasyon Onkolojisi AD, Necmettin
Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

Prof. Dr. Mehmet Okka

Göz Hastalıkları AD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi, Konya

Prof. Dr. Nusret Akpolat

Patoloji AD, İnönü Üniversitesi, Malatya

Prof. Dr. Şükrü Öksüz

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Düzce

Doç. Dr. Ahmet Elbay

Göz Hastalıkları AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Doç. Dr. Aynur Görmez

Psikiyatri AD, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Doç. Dr. Davut Akduman

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Lokman Hekim Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Ankara

Doç. Dr. Hasan Demirhan

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Medipol Mega Üniversite
Hastanesi, İstanbul

Doç. Dr. İlker İnanç Balkan

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi,
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, İstanbul

Öğr. Gör. Dr. Muhittin Çalım

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Bezmialem Vakıf
Üniversitesi, İstanbul

Prof. Dr. Mustafa Duran

Kardiyoloji AD, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Doç. Dr. Mustafa Doğan

Göz Hastalıkları AD, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Afyon

Uzm. Dr. Zeyneb İrem Yüksel Salduz

Aile Hekimliği AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Abdul Rashid Abdul Rahman, Prof. Dr.,

Internal Medicine, Medical Director, An Nur Specialist Hospital, in Bandar Baru Bangi, Selangor, Malaysia

Abu Kholdun Al Mahmood, Prof. Dr.,

Department of Biochemistry, Ibn Sina Medical College, Dhaka, Bangladesh

Ali İhsan Taşçı, Prof. Dr.,

Üroloji Kliniği, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Burçak Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük

Bülent Özaltay, Uzm. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Bülent Zülfiyar, Prof. Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Bünyamin Şahin, Prof. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Cansel Özmen, Dr. Öğr. Üyesi,

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Ebuzer Aydın, Prof. Dr.,

Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

E. Elif Vatanoglu-Lutz, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Elisabeth S.-Thiessen, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Lipid Kliniği ve Lipid Aferezi, Berlin Tıp Üniversitesi, Almanya

Erol Ayaz, Prof. Dr.

Parazitoloji AD, Tıp Fakültesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Ertan Kervancıoğlu, Prof. Dr.,

Tıbbi Genetik AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Ethem Güneren, Prof. Dr.,

Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Fahri Ovalı, Prof. Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Hasan Hüseyin Kozak, Doç. Dr.,

Nöroloji AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

İlhan Geçit, Prof. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

İhsan Boyacı, Dr. Öğr. Üyesi,

İç Hastalıkları, Vatan Kliniği, Medipol Üniversitesi, İstanbul

İnci Kara, Prof. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya

Kudret Doğru, Prof. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Kurtuluş Açıksarı, Doç. Dr.,

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

M. İhsan Karaman, Prof. Dr.,

Üroloji, Medistate Kavacık Hastanesi, İstanbul

M. Sait Keleş, Prof. Dr.,

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum

Mehmet Ak, Prof. Dr.,

Psikiyatri AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Mehmet Akif Somdaş, Prof. Dr.,

Kulak, Burun Boğaz Hastalıkları AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Mehmet Küçüköner, Prof. Dr.,

Tıbbi Onkoloji BD, Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

Mehmet Tuğrul İnanç, Prof. Dr.,

Kardiyoloji AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Mehmet Yıldırım, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

Meral Akdoğan Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Metin Kaplan, Prof. Dr.,

Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Moaath Musa Al-Smadi, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Ürdün Üniversitesi, Ürdün

Mohammad Iqbal Khan, MD, Prof. Dr.,

General Surgery in Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan

Muhammet Ali Kayıkçı, Prof. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Murad Atmaca, Prof. Dr.,

Psikiyatri AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Mustafa Samastı, Prof. Dr.,

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul (EMEKLİ)

M. Yasin Selçuk, Dr. Öğr. Üyesi,

Aile Hekimliği AD, Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Münire Gündoğan, Prof. Dr.,

Radyoloji AD, Dalhousie Üniversitesi, IWK Sağlık Merkezi,
Kanada; Pediatrik Radyoloji Konsültanı, BAE

Nesrin Çobanoğlu, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara

Nida Taşçılar, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Nil Sarı, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD (emekli), Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Nuran Yıldırım, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD (emekli), İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul
Üniversitesi, İstanbul

Orhan Alimoğlu, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet
Üniversitesi, İstanbul

Ömer Faruk Akça, Prof. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Meram Tıp Fakültesi,
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Osman Günay, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Osman Hayran, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Perihan Torun, Doç. Dr.,

S.B.Ü. Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, İstanbul

Polat Durukan, Prof. Dr.,

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Rahmi Özdemir, Doç. Dr.,

Çocuk Kardiyolojisi AB, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kütahya

Ramesh Daggubati, Prof. Dr.,

Kardiyoloji Bölümü, Winthrop Üniversite Hastanesi, New
York, ABD

Recep Öztürk, Prof. Dr.,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp
Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Sani Namık Murat, Doç. Dr.,

Kardiyoloji Kliniği, Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Serdar Çolakoğlu, Prof. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Seyfullah Oktay Arslan, Prof. Dr.,

Farmakoloji AD, Tıp Fakültesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
Ankara

Sezai Yılmaz, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

Sinan Canan, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi,
İstanbul

Şengül Cangür, Doç. Dr.,

Biyoistatistik AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Talat Mesud Yelbuz, Prof. Dr.,

Çocuk Kardiyolojisi AD, King Abdülaziz Kalp Merkezi, Riyad,
Suudi Arabistan

Temel Tombul, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
İstanbul

Tevfik Sabuncu, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi,
Şanlıurfa

Vahdet Görmez, Doç. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi, Tıp Fakültesi, İstanbul
Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Vural Kavuncu, Prof. Dr.,

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Tıp Fakültesi, Kütahya
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya

Yalçın Büyük, Doç. Dr.,

Adli Tıp Kurum Başkanı, İstanbul

Yasser El Sayed, Prof. Dr.,

Anne-Çocuk Sağlığı Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum
AD, Tıp Fakültesi, Stanford Üniversitesi, Kaliforniya, ABD

Yıldız Değirmenci, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Zafer Özmen, Doç. Dr.,

Radyoloji AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi,
Tokat

Asistan hekimlerde korona virüs salgını nedeniyle yaşanan zorluklar, kaygı düzeyi ve tükenmişlik sendromunun incelenmesi



Examination of challenges, anxiety and burnout among assistant physicians due to corona virus outbreak

Öz

Amaç: Yeni tip koronavirüs (COVID-19) pandemisi dünya çapında sağlık çalışanlarını gerek fiziksel gerekse ruhsal açıdan etkileyecek birçok zorluğu beraberinde getirmiştir. Bu çalışmada amaç, COVID-19 pandemisi sürecinde görev alan asistan hekimlerin karşılaştıkları zorlukların, kaygı yaratan durumların belirlenmesi ve tükenmişlik sendromu ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi ve risk faktörleri için bir çerçeve sunulmasıdır.

Yöntemler: Çalışmamız internet üzerinden uygulanan bir anket çalışması olup, hastanemizin asistan hekimlerine sosyal platformlar üzerinden uygulanmıştır. 82 kadın, 73 erkek toplam 155 katılımcı anketi tamamlamıştır. Ankette sosyodemografik veriler ve COVID-19 pandemisi deneyimleri soru formu, Hasta Sağlık Anketi-4 ve Maslach Tükenmişlik Ölçeği kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda katılımcıların % 61,3'ünün (n=95) anksiyete, % 58,1'inin (n=90) depresyon yaşadığı saptanmıştır. Tükenmişlik alt ölçeklerinde ortalama puanlar "duygusal tükenme" için 21,4 (±8,4), "duyarsızlaşma" için 8,65 (±5,10) ve "kişisel başarı" için 12,6 (±5,8) olarak bulunmuştur. COVID-19 hastaları ile artmış temas sıklığı, algılanan bulaş riski, idareciler tarafından algılanan destek eksikliği, sosyal destek eksikliği, damgalanma ve aşırı sosyal medya kullanımı ile depresyon artışı, anksiyete ve tükenmişlik seviyeleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Pandemi sürecinde sağlık hizmetlerinin etkin ve kaliteli bir şekilde sürdürülmesi, bu süreçte kilit rol oynayan asistan hekimlerin gerek fiziksel gerekse ruhsal açıdan iyi oluş hali ile doğrudan ilişkilidir. Bu süreçte görev alan sağlık çalışanlarının pandemi hakkında doğru bilgiye zamanında erişimlerinin sağlanması, kişisel koruyucu ekipmanlara yeterli erişim, çalışılan kurum idarecilerinin yanı sıra aile ve sosyal çevrenin desteği ile dışlanma-damgalanma deneyimlerinin en aza indirgenmesi ve sosyal medya, TV gibi mecralar kanalıyla yoğun bir biçimde pandemi haberlerine ve yanlış bilgilere maruz kalmanın engellenmesi ruhsal açıdan koruyucu olacaktır. Yine mesai düzenlemelerinin enfekte hastalar ile temas sıklığını en alt düzeyde tutacak şekilde planlanması algılanan tehdit ve buna bağlı ruhsal etkilenmeleri azaltmada etkili olacaktır.

Anahtar Sözcükler: anksiyete; asistan hekim; depresyon; pandemi; tükenmişlik

Abstract

Aim: The novel coronavirus (COVID-19) pandemic has brought many difficulties that could affect healthcare workers physically and mentally together. The aim of the present study is to determine the challenges, and conditions that lead to anxiety in residents who work during the COVID-19 pandemic, evaluate burnout syndrome along with the related factors to it, and frame the risk factors.

Methods: Our study is a questionnaire study applied through the internet and conducted on residents on social platforms. A total of 155 participants (82 females and 73 males) completed the questionnaire. Socio-demographic data form, COVID-19 pandemic experiences form, Patient Health Questionnaire-4, and Maslach Burnout Scale were used in the study.

Results: Of the participants, 61.3% (n=95) were detected to have anxiety and 58.1% (n=90) were detected to have depression. In burnout subscales, the mean score was found to be 21.4 (±8.4) for "emotional burnout", 8.65 (±5.10) for "desensitization" and 12.6 (±5.8) for "personal success". Increased frequency of contact with COVID-19 patients, perceived transmission risk, lack of support from the management, lack of social support, stigmatization, and excess social media use were detected to be related to increased depression, anxiety, and burnout levels.

Conclusion: Maintenance of health services effectively and qualified during the pandemic is suggested to be related to both the physical and mental well-being of residents who play a key role during this process. Ensuring timely access to accurate information about the pandemic of the healthcare professionals involved in this process, adequate access to personal protective equipment, minimizing the experience of exclusion and stigmatization with the support of the family and social environment as well as preventing exposure to news and false information through ways such as social media and TV will be psychologically protective. Again, planning the working arrangements in a way to keep the frequency of contact with infected patients at the lowest level will be effective in reducing the perceived threat and related psychological effects.

Keywords: anxiety; burnout; depression; pandemic, resident

Seda Türkili¹, Eda Aslan¹, Şenel Tot Acar¹, Semra Erdoğan², Gamze Gülerüz¹, Beyza Erdoğan Aktürk¹, Emre Özasan¹

¹ Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

² Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

Geliş/Received : 06.10.2021

Kabul/Accepted: 05.12.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.1005533

Yazışma yazarı/Corresponding author

Seda Türkili

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çiftlikköy, Yenisehir, Mersin, Türkiye
E-posta: sedadeg@gmail.com

ORCID

Seda Türkili: 0006-0002-0079-060X

Eda Aslan: 0000-0002-8795-2834

Şenel Tot Acar: 0000-0001-8586-3961

Semra Erdoğan: 0000-0003-2935-0760

Gamze Gülerüz: 0000-0001-5012-7163

Beyza E. Aktürk: 0000-0002-5072-9241

Emre Özasan: 0000-0003-4589-3095

GİRİŞ

İlk defa 2019 yılı Aralık ayında hayatımıza giren COVID-19 pandemisi hızlı yayılımı ve yüksek mortalite oranları nedeniyle tüm dünyada toplum dengelerini önemli ölçüde etkilemiştir. Ülkemizde ilk vakanın görüldüğü 2020 yılı Mart ayında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hızla yayılan ve pek çok ülkeyi etkisi altına alan hastalığı “pandemi” olarak ilan etmiştir (1). Gerek gelişmiş, gerekse gelişmekte olan ülkelerde başta sağlık hizmetleri olmak üzere eğitim-öğretim, istihdam, sosyal etkinlikler gibi pek çok alan olumsuz etkilenmiştir. Böylesi büyük, yıkıcı etkileri olan bir sağlık krizinde devletin her birimine önemli görev ve sorumluluklar düşmekle birlikte en büyük sorumluluk sağlık sektörüne ve sağlık çalışanlarına düşmüştür. Bu süreçte dünyanın pek çok yerinde sağlık hizmeti sunumunda görev tanım ve dağılımları yeniden şekillenmiştir.

Ülkemizde tıpta uzmanlık eğitimi veren üniversite hastaneleri ile eğitim-araştırma hastanelerinin büyük kısmı “pandemi hastanesi” ilan edilmiştir. Bir yandan uzmanlık eğitimi alırken diğer yandan sağlık hizmeti üreten ve ülkemizde sayıları 30.000’i bulan asistan hekimler pandemi ile mücadelenin baş aktörleri haline gelmişlerdir. Bu süreçte artan iş yükü, uzun mesailer sonucu yüksek viral maruziyet, plansız ve adil olmayan görev dağılımları, uzmanlık alanı dışında çalışma, aksayan eğitim süreci, hastalara yeterli olamamak ile ilgili endişeler asistan hekimlerin karşılaştığı başlıca zorluklar olmuştur. Ayrıca kişisel koruyucu ekipmanlara (KKE) erişim güçlükleri, hastalanma ve/veya hastalığı sevdiklerine bulaştırma endişesi ile bunun sonucunda evden ayrılmak, sosyal destekten mahrum kalmak, damgalanma, meslektaşlarının hastalanmasına tanık olmak, sağlık sisteminin kapasitesinin aşıldığı durumlarda yoğun bakım yatakları, ventilatörler gibi kısıtlı kaynakların adil dağılımında karar verici olmak ve bu süreçle ilgili ileride karşılaşılabilecekleri yasal süreçlerin endişesi gibi etkenler genç hekimlerin sadece bedensel değil ruhsal açıdan da son derece olumsuz deneyimler yaşamalarına neden olmuştur. Tüm bunların yanında yıllık izin ve istifaların iptali, ek ödemelerde adil olmayan dağılımlar ve hız kesmeden devam eden sağlıkta şiddet olayları, sürecin yönetimini daha da güç hale getirmiştir.

Gerek geçmiş pandemilerde, gerekse güncel COVID-19 pandemisinde yapılan araştırmalar, sağlık

çalışanlarının ruhsal belirti ve bozukluk geliştirme açısından büyük risk altında olduğunu; anksiyete, depresyon, duygusal stres, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), alkol/madde kullanım bozukluğu ve tükenmişlik sendromunun sağlık çalışanlarında genel popülasyona göre daha sık görüldüğünü göstermiştir (2-4). 2003 yılı SARS salgını sonrasında yapılan bir çalışmada, SARS’lı hastaları tedavi eden hastanelerde, etmeyenlere kıyasla ciddi derecede yüksek tükenmişlik, psikolojik stres ve post-travmatik stres tespit edilmiştir (2). Yine 2003 SARS salgını ile ilgili sağlık çalışanlarında yapılan bir diğer çalışmada da katılımcıların %29’unda olası duygusal stres ve tükenmişlik bulguları tespit edilmiştir (3). 2004 yılında Hong-Kong’da SARS salgını sırasında ön cephe sağlık çalışanlarının değerlendirildiği bir çalışmada kontrollerine kıyasla yüksek derecede anksiyete ve tükenmişlik düzeylerinin saptandığı ve anksiyete skorları ile tükenmişlik seviyesinin ilişkili olduğu tespit edilmiştir (5). Halen devam etmekte olan COVID-19 salgını sırasında Çin’de yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının %50,4’ünde depresyon, %44,6’sında anksiyete, %34’ünde insomnia ve %71,5’inde duygusal stres semptomları bildirilmiştir (6). Yine bu süreçte Çin’de 958 sağlık çalışanının değerlendirildiği bir diğer çalışmada da katılımcıların %54,2’sinde anksiyete, %58’inde depresyon ve %55,1’inde duygusal stres tespit edilmiştir (7). İtalya’da, COVID-19 hastalarının bakımı ile doğrudan ilgilenen sağlık çalışanlarında işle ilgili yoğun psikolojik baskı ve somatik semptomların olduğu ve bu çalışanlarda gerek pandemi öncesi dönem İtalya örnekleme, gerekse SARS pandemisindeki bildirimlere göre anlamlı derecede yüksek duygusal tükenmişlik seviyeleri bildirilmiştir (8). COVID-19 pandemisinde 60 ülkeden 2707 sağlık çalışanının katıldığı bir çalışmada, %51 oranında tükenmişlik bildirilmiştir (9).

Bir pandemi döneminde sağlık çalışanlarının ruhsal etkilenmeleri ile ilişkili faktörlere baktığımızda, birçok araştırma daha genç yaş ve meslekte geçirilen süre ve deneyimin daha az olması durumunda ruhsal belirtilerin daha sık yaşandığını göstermiştir (3, 10-13). Geçmiş SARS salgınında yapılan bir araştırma, genç doktorların, akut durumlarda birinci basamak bakımının genellikle kendilerine bırakıldığı konusunda baskı ve kırgınlık hissettiklerini bildirmektedir (14). Geçmiş SARS/MERS pandemileri ve güncel COVID-19

pandemi sürecinde yapılan araştırmalar, dışlanma ve algılanan damgalanmanın da sağlık çalışanlarının %20-50'sinde saptandığını ve duygusal stres, TSSB, tüklenmişlik başta olmak üzere olumsuz ruh sağlığı sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (2,6,15,16).

Güncel COVID-19 pandemisi sürecine baktığımızda sağlık çalışanlarının ruhsal durumu ile ilgili yapılan araştırmaların genel olarak tüm sağlık çalışanlarını kapsadığını, büyük çoğunluğu tıp mesleğinin başlarında olan asistan hekimler ile ilgili çalışmaların az sayıda olduğunu görmekteyiz. Çalışmamızın amacı, genç yaşta ve farklı klinik branşlarda uzmanlık eğitimi almakta olan asistan hekimlerin pandemi gibi büyük bir sağlık krizi sürecinde yaşadıkları zorlukların tespiti, bu zorlukların anksiyete, depresyon ve tüklenmişlik gelişimi ile ilişkileri ve olası ilişkili faktörlerin uygulanabilecek ruh sağlığı önlem ve müdahaleleri için fikir verici olmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda katılımcıların sosyodemografik özellikleri, COVID-19 ile ilgili bilgi, tutum ve deneyimlerini sorgulayan anket ile ruhsal durum değerlendirmesi için Hasta Sağlık Anketi-4 (HSA-4) ve tüklenmişlik düzeylerinin belirlenmesi için Maslach Tüklenmişlik Ölçeği (MTÖ)'nden oluşan 52 soruluk anket uygulanmıştır. Etik kurul onayı 10.06.2020 tarih ve 2020/433 karar sayısı ile Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nce oluşturulan COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu Onay Belgesi ve üniversite dekanlığından çalışma izni de alınmıştır.

Çalışma Grubu

Çalışmamıza Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde COVID-19 pandemisi sürecinde dâhili ve cerrahi branşlarda görev yapmakta olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan asistan hekimler dâhil edilmiştir. Pandemi tedbirleri kapsamında çalışma online olarak gerçekleştirilmiştir. Anket 217 asistan hekime online olarak ulaştırılmış olup, araştırmaya katılmaya gönüllü olan ve anketi tamamlayan, yaş ortalamaları 28,4 (±2,6) olan 82'si kadın (%52,9), 73'ü erkek (%47,1) toplam 155 asistan hekimin verileri değerlendirmeye alınmıştır.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik veriler ve COVID-19 deneyimleri formu

Katılımcılara araştırma ekibi tarafından hazırlanan yaş, cinsiyet, medeni durum, ocuk sahibi olma, branş, çalışılan birim, meslekte geçen süre, geçmiş tıbbi veya psikiyatrik hastalık varlığı, aynı evde 65 yaş üstü veya kronik hastalığı olan bireylerin varlığı ile COVID-19 ilişkili bilgi düzeyi, enfekte hastalar ile temas sıklığı, algılanan bulaş riski, kişisel koruyucu ekipmanlara erişim, idareciler ve sosyal çevreden algılanan destek, dışlanma, damgalanma, sosyal medya kullanımı gibi deneyimleri belirlemeyi amaçlayan, toplam 26 sorudan oluşan sosyodemografik veriler ve COVID-19 bilgi ve deneyimleri veri formu uygulanmıştır.

Hasta Sağlık Anketi-4 (HSA-4)

Kroenke ve ark. tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe uyarlaması 2018 yılında Demirci ve Ekşi tarafından yapılmıştır (17,18). Dört sorudan oluşan anket anksiyete ve depresif belirtileri sorgulayan ve her bir soru için (0) Hiç, (1) Birkaç gün, (2) Günlerin yarısından fazla, (3) Hemen her gün şeklinde puanlanan 4'lü likert tipte bir ölçektir. İlk iki soru anksiyete alt ölçeğini oluşturur ve toplamı 3 ve üzerinde olması anksiyete yönünden pozitif kabul edilir. Son 2 soru ise depresif alt ölçektir ve toplam puanın 3 ve üzerinde olması depresyon yönünden pozitif kabul edilir.

Maslach Tüklenmişlik Ölçeği (MTÖ)

1981 yılında Maslach ve Jackson tarafından geliştirilen Maslach Tüklenmişlik Ölçeği'nin Türkçe uyarlama çalışması 1993 yılında Ergin tarafından yapılmıştır (19,20). Ölçek tüklenmişliği "Duygusal tüklenme" (DT), "Duyarsızlaşma" (D) ve "Kişisel Başarı Hissi" (KB) olmak üzere üç alt boyutta değerlendiren 22 sorudan oluşmaktadır. Duygusal Tüklenme alt ölçeği 9 madde ile değerlendirilmektedir ve kişinin işi tarafından tüketilmiş ve aşırı yüklenilmiş olma durumunu tanımlar. Duyarsızlaşma alt ölçeği 5 madde ile değerlendirilir ve kişinin hizmet verdiklerine karşı duygudan yoksun bir şekilde davranmasını tanımlar. Kişisel Başarı alt ölçeği ise sekiz maddede değerlendirilir ve insanlarla çalışan kişilerde yeterlilik ve başarıyla üstesinden gelme duygularını tanımlar. DT ve D alt ölçekleri için sıklığı arttıkça artan puanlama ile 0-4 arasında, KB alt ölçeği

Tablo 1. Sosyodemografik ve mesleki özellikler ile COVID-19 deneyimleri

DEĞİŞKEN	n (%)	DEĞİŞKEN	n (%)
Medeni durum		COVID-19 test sonucu	
Evli	57 (36,8)	Negatif	143 (92,3)
Bekâr	98 (63,2)	Pozitif	12 (7,7)
Çocuk sahibi olma		COVID-19 nedeni hastane yatışı	
Var	26 (16,8)	Var	4 (2,6)
Yok	129 (83,2)	Yok	151 (97,4)
Sigara kullanımı		COVID-19 bilgilendirme düzeyi	
Var	39 (25,2)	Yeterli	91 (58,7)
Yok	116 (74,8)	Yeterli değil	64 (41,3)
Kronik hastalık		Branş	
Var	9 (5,8)	Dâhili	119 (76,8)
Yok	146 (94,2)	Cerrahi	36 (23,2)
Aynı evde 65 yaş üstü veya kronik hastalığı olan bireyle yaşamak		Kullanılan ekipmanın koruyuculuğu ile ilgili düşünce	
Evet	41 (26,5)	Büyük oranda koruyor	64 (41,3)
Hayır	114 (73,5)	Kısmen koruyor	89 (57,4)
		Hiç korumuyor	2 (1,3)
Psikiyatrik ilaç kullanımı		Kurumu tarafından yeterli KKE sağlanıyor mu?	
Evet	10 (6,5)	Evet	126 (81,3)
Hayır	145 (93,5)	Hayır	29 (18,7)
Meslekte geçen süre		Sosyal Destek	
3 yıldan az	59 (38,1)	Evet	105 (67,7)
3 yıl ve üstü	96 (61,9)	Kısmen	25 (16,1)
		Hiç	25 (16,1)
Çalışılan birim		Yaşadığı zorlukların idareciler tarafından anlaşıldığına inanıyor mu?	
COVID-19 servis	12 (7,7)	Evet	4 (2,6)
COVID-19 poliklinik	37 (23,9)	Kısmen	54 (34,8)
Yoğun bakım	17 (11,0)	Hayır	97 (62,6)
COVID-19 dışı birim	34 (21,9)		
COVID-19 ve diğer birimlerde dönüşümlü	55 (35,5)		
COVID-19 şüpheli veya kesin tanıli kişilerle temas sıklığı		Algılanan bulaş riski	
<5/hafta	91 (58,7)	Düşük risk	14 (9,0)
5-25/hafta	42 (27,1)	Orta risk	61 (39,4)
25 ve üzeri/hafta	22 (14,2)	Yüksek risk	71 (45,8)
		Şu anda bulaşmış olduğunu düşünme	9 (5,8)

n=kişi sayısı, COVID-19: Yeni Koronavirüs Hastalığı.

için ise sıklığı arttıkça azalan puanlama (ters puanlama) ile değerlendirilir. DT ve D alt ölçeklerinden alınan yüksek puanlar ile KB alt ölçeğinden alınan düşük puanlar, tükenmişlik lehine yorumlanır. Alt ölçeklerin Cronbach alfa katsayıları DT için 0.83, KB için 0.72 ve D için 0.65 olarak verilmiştir (21). Bizim çalışmamızda Cronbach alfa katsayıları DT için 0.90, D için 0,84 ve KB için 0,78 bulunmuştur.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Armonk, NY)'in 21.0 - demo sürümü kullanıldı. Sürekli ölçümlere ait normallik

kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Sürekli ölçümlere ait karşılaştırmalar için Student t testi ve Varyans analizi yöntemleri kullanılmıştır. Varyansların homojenliği Levene testi ile test edilmiştir. Varyansların homojenliği sağlandığında gruplar arası farklılıklar One Way ANOVA testi ve ikili karşılaştırmalar ise Bonferoni testi ile test edilmiştir. Varyansların homojenliği sağlanamadığında gruplar arası farklılıklar Welch testi ile ikili karşılaştırmalar ise Games Howell testi ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için Pearson ki-kare, Likelihood Ratio ki-kare ve Fisher Exact ki-kare testlerinden

Tablo 2. Anksiyete belirtileri ve ilişkili faktörler

		Anksiyete belirtileri olan (n=95)		Anksiyete belirtileri olmayan (n=60)		p
		Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	
Cinsiyet	Kadın	54	56,8	28	46,7	0,249
	Erkek	41	43,2	32	53,3	
Medeni durum	Bekâr	61	64,2	37	61,7	0,882
	Evli	34	35,8	23	38,3	
Çocuk durumu	Var	14	14,7	12	20,0	0,526
	Yok	81	85,3	48	80,0	
Çalıştığı birim	COVID-19- Servis	7	7,4	5	8,3	0,377
	COVID-19- Poliklinik	21	22,1	16	26,7	
	Yoğun Bakım	12	12,6	5	8,3	
	COVID-19 dışındaki servis ve poliklinikler	17	17,9	17	28,3	
	COVID-19 birimleri ve dışı birimlerde dönüşümlü	38	40,0	17	28,3	
Branş	Dâhili	73	76,8	46	76,7	1,000
	Cerrahi	22	23,2	14	23,3	
Meslek süre	3 yıldan az	35	36,8	24	40,0	0,693
	3 ve daha fazla	60	63,2	36	60,0	
COVID-19 tanısı almış veya şüphesi taşıyan hastalarla ne sıklıkla temasta bulunuyorsunuz?	5 ve daha az	45	47,4	46	76,7	0,001
	5-25 hasta/hafta	31	32,6	11	18,3	
	25 ve + hasta/hafta	19	20,0	3	5,0	
COVID-19 test sonucu	Negatif	86	90,5	57	95,0	0,371
	Pozitif	9	9,5	3	5,0	
COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırıldınız mı?	Evet	4	4,2	0	0,0	0,159
	Hayır	91	95,8	60	100,0	
Sigara kullanma durumu	Evet	17	17,9	22	36,7	0,015
	Hayır	78	82,1	38	63,3	
Kronik bir hastalığınız var mı?	Evet	6	6,3	3	5,0	1,000
	Hayır	89	93,7	57	95,0	
Evinizde birlikte yaşadığınız kişiler arasında 65 yaş üstü veya kronik hastalığı olan biri var mı?	Evet	26	27,4	15	25,0	0,890
	Hayır	69	72,6	45	75,0	
Düzenli kullandığınız bir psikiyatrik ilaç var mı?	Evet	5	5,3	5	8,3	0,511
	Hayır	90	94,7	55	91,7	
COVID-19 ile ilgili bilgilendirme düzeyiniz hakkında ne düşünüyorsunuz?	Yeterli	53	55,8	38	63,3	0,353
	Yeterli değil	42	44,2	22	36,7	
COVID-19'un ortaya çıkışı hakkında hangisi size daha yakın gelmektedir?	Yarasa, yılan veya farklı bir hayvandan insanlara geçtiğine inanıyorum	61	64,2	37	61,7	0,749
	Laboratuvar ortamında insan eliyle yapıldığını düşünüyorum	34	35,8	23	38,3	
Size çalıştığınız kurum tarafından yeterli kişisel koruyucu ekipman (Maske, önlük, gözlük vs.) Dezenfektan sağlanıyor mu?	Evet	76	80,0	50	83,3	0,872
	Hayır, kendi imkânımla alıyorum	17	17,9	9	15,0	
	Hayır, ekipman kullanmıyorum	2	2,1	1	1,7	
Kullandığınız mevcut ekipmanların sizi koruduğuna dair inancınız nedir?	Büyük oranda koruyor	37	38,9	27	45,0	0,304
	Kısmen koruyor	56	58,9	33	55,0	
	Hiç korumuyor	2	2,1	0	0,0	
Yaşadığınız zorlukların yöneticiler/ idareciler tarafından anlaşıldığına inanıyor musunuz?	Evet	1	1,1	3	5,0	0,090
	Kısmen	29	30,5	25	41,7	
	Hayır	65	68,4	32	53,3	
Bu salgın esnasında sosyal destek (aile, arkadaş) alabiliyor musunuz?	Evet	53	55,8	52	86,7	<0,001
	Kısmen	22	23,2	3	5,0	
	Hiç	20	21,1	5	8,3	
Size COVID-19 bulaşma riskini kendinizce nasıl tariflersiniz?	Düşük seviyede bulaş riski	5	5,3	9	15,0	0,105
	Orta seviyede bulaş riski	35	36,8	26	43,3	
	Yüksek seviyede bulaş riski	49	51,6	22	36,7	
	Şu anda bulaşmış olduğumu düşünüyorum	6	6,3	3	5,0	

n=kişi sayısı, COVID-19: Yeni Koronavirüs Hastalığı, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3. Dışlanma, damgalanma ve sosyal medya aşırı kullanımının anksiyete ve depresyon ile ilişkisi

Sıra ortalaması		Kendini, bağlı hissettiği toplum/ sosyal çevrenin bir üyesi değilmiş/ dışlanmış gibi hissetme			Sağlık çalışanı olmam nedeniyle ayrımcılığa maruz kaldığını hissetme (alışverişte, apartmanda, evde ayrımcı davranışa maruz kalmak gibi)			COVID-19 pandemisi ile ilgili bilgi edinmek amacıyla sosyal medya (Facebook, Twitter, Whatsapp grupları vb.) ve televizyon izlemeye ayırdığı zamanın aşırıya kaçması		
		Min-Maks	Ortanca [% 25-75]	Sıra ortalaması	Min-Maks	Ortanca [% 25-75]	Sıra ortalaması	Min-Maks	Ortanca [% 25-75]	Sıra ortalaması
Anksiyete	Var	91.57	0-5	3 [2-4]	91.49	0-5	3 [2-4]	89.83	0-5	3 [2-4]
	Yok	56.52	0-4	2 [1-3]	56.63	0-5	1 [1-2]	59.28	0-5	1 [1-2.75]
	P	<0,001			<0,001			<0,001		
Depresyon	Var	91.67	0-5	3 [2-4]	87,24	0-5	2 [1-4]	83,27	0-5	2,5 [1-4]
	Yok	59.08	0-4	2 [1-3]	65,20	0-5	2 [1-3]	70,71	0-5	2 [1-3]
	P	<0,001			0,002			0,079		

Min-Maks: Minimum-maksimum, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4. Dışlanma, damgalanma ve sosyal medya aşırı kullanımının tükenmişlik alt ölçekleri ile ilişkisi

		Duygusal Tükenmişlik	Duyarsızlaşma	Kişisel Başarı
Kendini, bağlı hissettiği toplum/sosyal çevrenin bir üyesi değilmiş/dışlanmış gibi hissetme	r	0,419	0,215	0,050
	P	<0,001	0,007	0,533
Sağlık çalışanı olmam nedeniyle ayrımcılığa maruz kaldığını hissetme (alışverişte, apartmanda, evde ayrımcı davranışa maruz kalmak gibi)	r	0,391	0,249	-0,112
	P	<0,001	0,002	0,165
COVID-19 pandemisi ile ilgili bilgi edinmek amacıyla sosyal medya (Facebook, Twitter, Whatsapp grupları vb.) ve televizyon izlemeye ayırdığı zamanın aşırıya kaçması	r	0,261	0,245	0,018
	P	0,001	0,002	0,824

r: korelasyon katsayısı, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

yararlanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. İstatistik anlamlılık olarak p<0,05 alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza 82'si kadın (%52,9), 73'ü erkek (%47,1) toplam 155 asistan hekim katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 28,4±2,6 idi. Katılımcıların diğer sosyodemografik ve mesleki özellikleri ile COVID-19 pandemisinde yaşadıkları deneyimlere ait tanımlayıcı istatistikler (sayı ve yüzde) Tablo-1'de gösterilmiştir.

Ruhsal durum, tükenmişlik ve ilişkili faktörler

Hasta Sağlık Anketi-4 değerlendirme sonuçlarına göre katılımcıların % 61,3'ünün (n=95) anksiyete, %58,1'inin (n=90) depresyon belirtilerine sahip olduğu tespit edilmiştir.

Anksiyete bozukluğu olan ve olmayan asistanların sosyodemografik özellikler ve COVID-19 deneyimleri bakımından karşılaştırmalarına baktığımızda COVID-19 tanısı almış veya şüphesi taşıyan hastalarla temas sıklığı, sigara kullanma durumu ve sosyal destek varlığı bakımından farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p değerleri: 0,001, 0,015 ve <0,001). Anksiyete bozukluğu ile ilgili tanımlayıcı istatistikler (sayı ve yüzde) ve p değerleri Tablo-2'de verilmiştir.

Çalışmaya katılan asistan hekimlerde depresyon varlığı ile ilişkili faktörlere baktığımızda ise COVID-19 tanısı almış veya şüphesi taşıyan hastalarla temas sıklığının artması, sosyal destek eksikliği ve algılanan bulaş riskinin yüksek olması, artmış depresyon riski ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla p değerleri: 0,002, <0,001 ve 0,008).

Katılımcılara ayrıca salgın sürecinde kendilerini bağlı hissettikleri toplumun bir üyesi değilmiş gibi hissetmeleri, dışlanmışlık duygusu ve damgalanma ile ilgili sorular

Tablo 5. Maslach Tükenmişlik Ölçeği-Alt Ölçek puanları ve ilişkili faktörler

Özellik		Duygusal Tükenmişlik		Duyarsızlaşma		Kişisel Başarı	
		Ort ± SS	p	Ort ± SS	p	Ort ± SS	p
Cinsiyet	Kadın	21,7 (±8,3)	0,683	8,7 (±5,0)	0,886	12,6 (±5,0)	0,974
	Erkek	21,2 (±8,6)		8,6 (±5,2)		12,6 (±6,7)	
Medeni durum	Bekar	19,9 (±8,1)	0,003	8,0 (±4,6)	0,057	12,4 (±5,4)	0,559
	Evli	24,1 (±8,4)		9,7 (±5,7)		13,0 (±6,7)	
COVID-19 tanılı veya şüpheli hastalarla temas sıklığı	<5/hafta	19,5 (±7,8)	0,002	7,5 (±4,6)	0,002	12,4 (±5,9)	0,184
	5-25/hafta	24,1 (±8,8)		9,9 (±4,9)		13,9 (±5,1)	
	25ve üstü/hafta	24,7 (±8,0)		11,1 (±6,1)		11,1 (±6,9)	
Meslekte geçen süre	< 3 yıl	19,2 (±7,6)	0,008	7,8 (±4,5)	0,082	12,8 (±5,6)	0,727
	3 yıl ve üstü	22,8 (±8,6)		9,2 (±5,4)		12,5 (±6,1)	
COVID-19 ile ilgili bilgilenme düzeyi	Yeterli	19,9 (±8,0)	0,006	7,8 (±4,6)	0,015	12,4 (±5,5)	0,651
	Yeterli değil	23,6 (±8,6)		9,9 (±5,6)		12,9 (±6,4)	
Çalıştığınız birim	COVID-19 servisi	20,8 (±9,4)	0,167	8,3 (±6,4)	0,024	12,2 (±3,9)	0,017
	COVID-19 poliklinik	20,9 (±8,4)		8,8 (±4,5)		11,2 (±5,0)	
	Yoğun Bakım	25,0 (±9,1)		9,7 (±6,8)		9,4 (±5,8)	
	COVID-19 dışı	19,1 (±6,1)		6,4 (±4,1)		13,6 (±6,2)	
	COVID-19 ve diğer dönüşümlü	22,3 (±9,0)		9,7 (±4,9)		14,1 (±6,2)	
Yaşadığınız zorlukların yöneticiler tarafından anlaşıldığına inanıyor musunuz?	Evet	13,0 (±4,8)	< 0,001	9,3 (±4,9)	0,012	12,8 (±4,3)	0,579
	Kısmen	16,8 (±7,5)		7,0 (±4,2)		11,9 (±5,5)	
	Hayır	24,4 (±7,6)		9,5 (±5,4)		13,0 (±6,1)	
Size COVID-19 bulaşma riskini kendinizce nasıl tariflersiniz?	Düşük	16,4 (±9,4)	0,027	7,6 (±4,8)	0,499	10,7 (±7,9)	0,813
	Orta	20,1 (±8,8)		8,9 (±4,5)		12,9 (±4,8)	
	Yüksek	23,6 (±7,0)		8,9 (±5,4)		12,7 (±6,4)	
	Şu anda bulaşmış olduğunuzu düşünüyorum	21,8 (±10,7)		6,6 (±6,8)		13,0 (±4,8)	

Ort: ortalama, SS: standart sapma, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 6. Ruhsal durum ve tükenmişlik ilişkisi

Ruhsal durum		Duygusal Tükenmişlik	Duyarsızlaşma	Kişisel Başarı
		Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Anksiyete	Var (n=95)	24,6 ± 7,2	10,2 ± 5,1	13,4 ± 5,5
	Yok (n=60)	16,5 ± 7,8	6,2 ± 4,2	11,3 ± 6,2
	P	<0,001	<0,001	0,028
Depresyon	Var (n=90)	24,6 ± 7,5	10,1 ± 5,1	13,4 ± 5,7
	Yok (n=65)	17,1 ± 7,8	6,6 ± 4,4	11,5 ± 5,9
	P	<0,001	<0,001	0,042

Ort: ortalama, SS: standart sapma, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

ve salgın ile ilgili bilgi edinmek maksatlı sosyal medya ve TV izlemeye ayırdıkları zamanın aşırıya kaçıp kaçmadığı ile ilgili sorular yöneltilmiş olup, bunların anksiyete ve depresyon gelişimi ile ilişkileri Tablo 3'te; tükenmişlik alt ölçekleri ile ilişkileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Çalışmamızda Maslach Tükenmişlik Ölçeği alt ölçeklerinde ortalama puanlar "duygusal tükenme" için 21,4 (±8,4), "duyarsızlaşma" için 8,65 (±5,10) ve "kişisel başarı" için 12,6 (±5,8) idi. Maslach tükenmişlik ölçeğinin bazı parametreler bakımından farklılıkları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Ruhsal durum ve tükenmişlik ilişkisi

Anksiyete veya depresyon varlığı ile duygusal tükenmişlik, duyarsızlaşma ve kişisel başarı arasındaki ilişki Tablo 6'da gösterilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları, pandemi döneminde görev yapan asistan hekimlerde anksiyete, depresyon ve tükenmişliğin yüksek seviyelerde görüldüğünü ortaya koymuştur. Çalışmamızda asistan hekimlerin % 61,3'ünün (n=95) anksiyete, %58,1'inin (n=90) depresyon belirtilerine sahip oldukları; tükenmişlik alt ölçeklerinde ise "duygusal tükenme" için 21,4 ($\pm 8,4$), "duyarsızlaşma" için 8,65 ($\pm 5,10$) ve "kişisel başarı" için 12,6 ($\pm 5,8$) puan aldıkları tespit edilmiştir.

Pakistan'da COVID-19 salgını sırasında yapılan bir araştırmada, asistan hekimlerde depresif belirtiler, yaygın anksiyete ve akut stres bozukluğunun yüksek olduğu, özellikle kadın hekimlerin ve ön saflarda çalışanların daha fazla anksiyete, depresyon ve akut stres semptomları yaşadıkları saptanmıştır (22). Yine güncel pandemi sürecinde yapılan bir diğer çalışmada anksiyetenin genç, dâhili bölümlerde çalışan, mesleki deneyimi az olan ve ailesi ile birlikte yaşayan hekimlerde daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (23). Bu süreçte ülkemizde yapılan ve toplam 212 intörn, asistan ve uzman hekimin katıldığı bir çalışmada da geleceğe dair umutsuzluk, yalnızlık ve süreçle ilgili kaygı düzeyinin yüksekliği dikkat çekmektedir (24). Son zamanlarda yapılan bir gözden geçirme, ön saflarda bulunmanın, daha genç ve daha kıdemsiz olmanın, viral salgınlar sırasında sağlık çalışanlarında psikolojik sıkıntı riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (25). Geçmiş pandemilerde yapılan çalışmalar, enfekte hastaları tedavi eden sağlık çalışanlarının kontrollerine kıyasla önemli derecede yüksek anksiyete, post travmatik stres ve tükenmişlik yaşadıklarını göstermiştir (2,5). Yapılan araştırmalar sağlık çalışanlarında görülen ruhsal sıkıntıların, tıbbi hatalar ve profesyonellikteki eksikliklerin yanı sıra intihar düşüncesi de dâhil olmak üzere ciddi psikiyatrik sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermektedir (26,27). Bunun yanında, yaşanan tükenmişlik de bir yandan sağlık çalışanında motivasyon kaybı, iş devamsızlık ve moralsizlik gibi fiziksel ve ruhsal sorunlara yol açarken, diğer yandan iş performansında

düşme, bakım kalitesinde bozulma, daha çok tıbbi hata ve hastaların sağlık ve güvenlik durumunda olumsuz etkilenmelere neden olmaktadır (2,28,29).

COVID-19 pandemisi sürecinde yapılan iki çalışmada, evli sağlık çalışanlarının evli olmayanlara göre daha az ruhsal semptom gösterdiği saptanmıştır (30, 31). Bizim çalışmamızda ise evli olan asistan hekimlerin duygusal tükenmişlik puanları, olmayanlara göre daha yüksekti. Bu durum, enfeksiyöz etkeni eşine, ailesine taşıma endişesi, evden uzak kalma gibi nedenlere bağlı olabilir.

Çalışmamızdaki önemli bulgulardan biri, kıdemli asistan hekimlerin duygusal tükenmişlik puanlarının daha yüksek olmasıydı. COVID-19 pandemisinde Pakistan'da asistan hekimler ile yapılan bir çalışmada benzer şekilde kıdemli asistan hekimlerin, eğitimin ilk 2 yılında olanlara kıyasla daha fazla psikolojik komorbiditeye sahip olduğu saptanmıştır (22). Daha az klinik deneyimin daha fazla olumsuz ruhsal sonuçlara neden olduğunu gösteren çalışmalar (6,25) ile ters düşen bu sonuç, kıdemli asistan hekimlere yoğun bakım gibi daha yüksek risk ve sorumluluk gerektiren birimlerde daha fazla görev verilmesine veya zaten az kalan eğitim sürelerinin daha az verimli geçirilmesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda COVID-19 şüphesi olan veya tanı almış hastalarla temas sıklığı arttıkça, anksiyete, depresyon, duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma sıklığının arttığı saptanmıştır. Yapılan çeşitli araştırmalar, COVID-19 tanısı alan hastalar ile artan temas sıklığının sağlık çalışanlarında ruhsal belirti ve tükenmişlik gelişimi ile ilişkili en tutarlı bulgu olduğunu göstermektedir (31-33).

Pandemi dönemlerinde yapılan çalışmalar sağlık çalışanlarının ruhsal iyiliği için en tutarlı koruyucu faktörün kişisel koruyucu ekipmanlara erişim olduğunu göstermektedir (9,25). Bizim çalışmamızda katılımcıların %81,3'ü çalıştığı kurum tarafından yeterli kişisel koruyucu ekipman sağlandığını, %98,7'si kullandıkları ekipmanların kendilerini kısmen veya büyük ölçüde koruduğunu düşündüklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki bir diğer önemli bulgu da katılımcıların algıladıkları bulaş riski arttıkça, depresyon ve duygusal tükenmişlik sıklığının da artış göstermesiydi.

Pandemi dönemlerinde yöneticiler tarafından sağlık çalışanlarına sağlanan desteğin de ruhsal açıdan

koruyucu olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (34). Yapılan çalışmalarda gerekli hallerde sağlık çalışanlarına sağlanan bakım desteği, aileleri için destek, tıbbi kötüye kullanım durumlarında koruyuculuk gibi yaklaşımların, sağlık çalışanlarında çabalarının yetkililer tarafından kabul edildiği ve karşılık verildiği algısını oluşturduğu, bunun da moral ve motivasyonu arttırdığı saptanmıştır (34,35). Çalışmamızda da pandemi sürecinde yaşadığı zorlukların idareciler tarafından anlaşılmadığını düşünenlerde duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın dikkat çeken bir diğer bulgusu, COVID-19 ile ilgili bilgi düzeyinin yetersiz olduğunu düşünenlerde duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşmanın daha fazla saptanmasıydı. Bu durum pandemi sürecine hazırlıksız yakalanmanın bir göstergesi olabilir. Beklenmedik bir şekilde patlak veren salgın hastalık, patojen mikroorganizmanın tam olarak bilinmeyen doğası ile branş dışı pek çok sağlık çalışanının pandemi birimlerinde görevlendirilmeleri, konu hakkında eğitim ve bilgi desteğinin sağlanmasını gerekli kılmıştır. Yapılan bir araştırmada, güncel pandemi esnasında sağlık çalışanlarını kaygılandıran etkenlerden birinin doğru ve güvenilir bilgiye erişim eksikliği olduğu gösterilmiştir (36). Ancak bu noktada karşımıza çıkan bir diğer problem, salgın esnasında bilgi edinme amaçlı TV, internet, sosyal medya kullanımının gereğinden fazla artması ve güvenilir bilgiye erişimin zorlaşmasıdır. DSÖ Genel Müdürü Dr. Tedros "Coronavirus hakkındaki en bulaşıcı şey yanlış bilgi olabilir" demiş ve salgına ilişkin kafa karıştırıcı verilerin korku ve anksiyeteyi yayacağına vurgu yapmıştır (37). 2015'te yaşanan MERS salgınına ilişkin bir araştırma sosyal medyada salgın hastalıklar sırasında korku, panik, telaş gibi olumsuz duygulara yol açan paylaşımların sakinleştirici, olumlu duygular uyandırıcı olanlardan daha fazla ilgi çektiğini, dolayısıyla bu olumsuz duyguların daha çok insana "bulaşmasına" yol açtığını göstermiştir (38). COVID-19 korkusu ile öz-şefkat ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, sağlık çalışanı olan bireylerin, diğer meslek gruplarında olan veya bu süreçte herhangi bir işte çalışmayan bireylere kıyasla algıladıkları COVID-19 tehdidinin daha düşük olduğu, bunun da sağlık çalışanlarının pandemi ile ilgili daha doğru bilgilere erişebildiği, bu süreçte daha çok evde kalan

kişilerin yanlış sosyal medya ve TV haberlerine maruz kalması ile açıklanabileceği düşünülmüştür (39). Bu bulgulara paralel olarak çalışmamızda da sosyal medya aşırı kullanımı olan ve COVID-19 bilgi düzeyinin yetersiz olduğunu düşünenlerde ruhsal etkilenmenin daha fazla olduğunu görmekteyiz. Yine çalışmamızda katılımcıların COVID-19 pandemisi ile ilgili bilgi edinmek amacıyla sosyal medya (Facebook, Twitter, WhatsApp grupları vb.) ve TV izlemeye ayırdıkları zaman arttıkça, anksiyete, duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma düzeylerinin de arttığı saptanmıştır. Bu noktada, sosyal medyada pandemi süresince yapılan paylaşımların denetlenmesi, hatalı bilginin yayılımına yol açacak yayınlara erişimi engellemek ve doğru bilginin profesyoneller tarafından olabildiğince fazla kişiye ulaşımını sağlamak uygun olacaktır.

Biyopsikososyal bir bütün olan insan için zorlu yaşam dönemlerinde ruhsal iyilik haline olumlu katkıları olan sosyal destek, salgın hastalık dönemlerinde işlevini yapamaz. Sağlık çalışanlarının çevrelerine enfeksiyöz etkeni taşıma korkusu, izolasyon, evden ayrılma gibi önlemleri beraberinde getirirken, onları sosyal destekten mahrum bırakır. Geçmiş salgın dönemlerinde yapılan çalışmalar, aileden izolasyon ve sosyal destek azlığının, sağlık çalışanlarında ruhsal belirti gelişimi açısından risk faktörü olduğunu saptamıştır (40, 41). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak sosyal desteği yeterli olan sağlık çalışanlarında anksiyete ve depresyonun daha düşük olduğu saptanmıştır.

Bu süreçte bir yandan sosyal desteği azalan sağlık çalışanlarının yaşadığı bir diğer olumsuz deneyim ise bağlı buldukları toplumdan dışlanma hissi ve damgalanmadır (42). Toplumda hızla yayılan salgın hastalık zamanlarında sağlık çalışanları birer enfeksiyon kaynağı olarak algılanır ve bu durum diğer kişilerin uzak durması, kaçması, dışlaması ile sonuçlanır (43, 44). 2003 yılı SARS salgını sırasında, Tayvan ve Hong Kong'da yapılan çalışmalarda, SARS hastalarının bakımında yer alan sağlık çalışanlarının %20-49'u, SARS koronavirüsü ile enfekte oldukları korkusuyla toplumlarındaki insanların kendilerinden uzak durduklarını, kaçındıklarını veya başka şekilde damgalandıklarını bildirmişlerdir (16, 45). Sağlık çalışanlarının aileleri bile bu tür ayrımcılığa maruz kalmıştır (45). Güncel COVID-19 pandemisinde yapılan bir araştırmada, katılan sağlık çalışanlarının %51,2 oranında sosyal

damgalanma yaşadığı tespit edilmiştir (46). Yine bu süreçte, sağlık çalışanı olmayan 3551 katılımcı ile yapılan bir araştırma, katılımcıların önemli bir kısmının (%32) sağlık çalışanlarının COVID-19'a yakalanma olasılığının yüksek olduğuna inandığını göstermiştir. Bu çalışmada sağlık çalışanlarını damgalama eğiliminin "COVID Stres Sendromu" ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Önceki araştırmalar, bu sendromun ciddiye-tinin, genel olarak sağlık risklerini abartma eğilimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (47,48). Bu nedenle, sağlık çalışanlarına yönelik korku ve kaçınma, sağlık tehditlerini abartma eğiliminin bir parçası kabul edilebilir. Damgalama, sağlık çalışanlarının yaşamlarına gereksiz bir yük getirir ve çalışanların tükenmesine katkıda bulunabilir (6,49). Çalışmamızda da bağlı bulunduğu toplum tarafından dışlanma, damgalanma algısı arttıkça anksiyete, depresyon, duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma düzeylerinin arttığını görmekteyiz. Sağlık çalışanlarının damgalanmasının COVID Stres Sendromu ile bağlantılı olduğu göz önüne alındığında, bu sendromun tedavi edilmesinin sağlık çalışanlarına duyulan aşırı korkuda azalmaya yol açması ve böylece damgalanmayı azaltması mümkündür. Bu, bilişsel-davranışçı müdahaleler veya eğitim programları aracılığıyla yapılabilir (44,50).

Çalışmamız, pandemi sürecinde sağlık hizmetlerinin merkezinde rol alan asistan hekimlerin yoğun çalışma düzeni ve artmış hasta teması, idareciler tarafından ihtiyaç duydukları desteğin sağlanmadığı algısı, sosyal destek kısıtlılıkları ile dışlanma ve damgalanma gibi etmenler neticesinde yüksek düzeyde anksiyete, depresyon ve tükenmişlik yaşadıklarını göstermektedir.

Pandemi sürecinde sağlık hizmetlerinin etkin ve kaliteli bir şekilde sürdürülmesi, bu süreçte rol alan sağlık çalışanlarının gerek fiziksel gerekse ruhsal açıdan iyi oluş hali ile doğrudan ilişkilidir. Bu süreçte büyük özveri ile yüksek risk altında çalışan asistan hekimlerde, sürecin zorluklarına bağlı ortaya çıkması olası ruhsal bozuklukların erken dönemde tespiti ve ilerlemesinin önlenmesi; önlenemez durumlar ile risk faktörlerinin tespit edilip gerekli müdahalelerin erken dönemde hayata geçirilebilmesi, pandemi ile mücadelenin etkin bir şekilde sürdürülmesi için son derece önemlidir. Bu bağlamda görev dağılımlarının adil ve şeffaf bir şekilde düzenlenmesi, kurum yöne-

ticilerinden gelecek destekleyici tutum ve iletişimin arttırılması, kişisel koruyucu ekipmanlara ve sıkça değişen klinik prosedürlere ait bilgilere erişimin sağlanması, maruz kalınan viral yükü mümkün olan en alt seviyede tutacak çalışma saatlerinin uygulanması, eğitim faaliyetlerinin sürdürülmesi, sosyal desteğin sağlanması, damgalanma ile mücadele ve çalışanların düzenli olarak hem COVID-19 hem de olası ruhsal etkilenmeler açısından değerlendirilmelerinin son derece önemli olacağı kanaatindeyiz.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66494/pandemi.html>. Erişim Tarihi: 14.04.2021
2. Maunder RG, Lancee WJ, Balderson KE, Bennett JP, Borgundvaag B, Evans S, et al. Long-term psychological and occupational effects of providing hospital healthcare during SARS outbreak. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(12):1924-32.
3. Nickell LA, Crighton EJ, Tracy CS, Al-Enazy H, Bolaji Y, Hanjrah S, et al. Psychosocial effects of SARS on hospital staff: survey of a large tertiary care institution. *CMAJ.* 2004;170(5):793-8.
4. Jalili M, Niroomand M, Hadavand F et al. Burnout among healthcare professionals during COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *Int Arch Occup Environ Health* 94, 1345–1352 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00420-021-01695-x>
5. Poon E, Liu KS, Cheong DL, Lee CK, Yam LY, Tang WN. Impact of severe respiratory syndrome on anxiety levels of front-line health care workers. *Hong Kong Med J.* 2004;10(5):325-30.
6. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(3):e203976;1-12.
7. Xiao X, Zhu X, Fu S, Hu Y, Li X, Xiao J. Psychological impact of healthcare workers in China during COVID-19 pneumonia epidemic: A multi-center cross-sectional survey investigation. *J Affect Disord.* 2020;274:405-10.
8. Barello S, Palamenghi L, Graffigna G. Burnout and so-

- matic symptoms among frontline healthcare professionals at the peak of the Italian COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res.* 2020;290:113129.
9. Morgantini LA, Naha U, Wang H, Francavilla S, Acar Ö, Flores JM, et al. Factors Contributing to Healthcare Professional Burnout During the COVID-19 Pandemic: A Rapid Turnaround Global Survey. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238217.
 10. Austria-Corrales F, Cruz-Valdés B, Herrera-Kiengelher L, Vázquez-García JC, Salas-Hernández J. Burnout syndrome among medical residents during the influenza A H1N1 sanitary contingency in Mexico. *Gac Med Mex.* 2011;147:97-103.
 11. Tam CWC, Pang EPF, Lam LCW, Chiu HF. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Hong Kong in 2003: stress and psychological impact among frontline healthcare workers. *Psychol Med.* 2004;34:1197-204.
 12. Wu P, Fang Y, Guan Z, Fan B, Kong J, Yao Z, et al. The psychological impact of the SARS epidemic on hospital employees in China: exposure, risk perception, and altruistic acceptance of risk. *Can J Psychiatry.* 2009;54:302-11.
 13. Rambaldini G, Wilson K, Rath D, Lin Y, Gold WL, Kapral MK, et al. The impact of severe acute respiratory syndrome on medical house staff: a qualitative study. *J Gen Intern Med.* 2005;20:381-5.
 14. Sim K, Chong PN, Chan YH, Soon WS. Severe acute respiratory syndrome-related psychiatric and posttraumatic morbidities and coping responses in medical staff within a primary health care setting in Singapore. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(8):1120-7.
 15. Khee KS, Lee LB, Chai OT, et al. The psychological impact of SARS on health care providers. *Crit Care & Shock.* 2004;7:99-106.
 16. Koh D, Lim MK, Chia SE, Ko SM, Qian F, Ng, V, et al. Risk perception and impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on work and personal lives of healthcare workers in Singapore: What can we learn? *Med Care.* 2005;43(7):676-82.
 17. Kroenke K, Spitzer RL, Williams, JB, Löwe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics.* 2009;50(6):613-21.
 18. Demirci İ, Ekşi H. ERPA 2018 International Congresses on Education, Book of Proceedings. Don't bother your pretty little head otherwise you can't enjoy life. 28 June-1 July 2018; Turkey. Istanbul: Edugarden; 2018. p.282-92.
 19. Ergin C. Doktor ve Hemşirelerde Tükenmişlik ve Maslach Tükenmişlik Ölçeğinin Uyarlanması. VII. Ulusal Psikoloji Kongresi Bilimsel Çalışmaları El Kitabı. 1992, Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları;1992: p.143-54.
 20. Sever A. Hemşirelerin İş Stresi İle Başa Çıkma Yolları ve Bunun Sonuçlarının Araştırılması (Doktora Tezi), İstanbul, ÇÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007.
 21. Çapri B. Tükenmişlik ölçeğinin Türkçe uyarlaması. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi* 2006;12:62-77.
 22. Imran N, Masood HMU, Ayub M, Gondal KM. Psychological impact of COVID-19 pandemic on postgraduate trainees: a cross-sectional survey. *Postgrad Med J.* 2020; 2021;97(1152):632-7
 23. Elhadi M, Msherghi A, Elgzairi M, Alhashimi A, Bohuwaish A, Biala M, et al. Psychological status of healthcare workers during the civil war and COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *J Psychosom Res.* 2020;137:110221.
 24. Karaoğlu N, Demirbaş N. COVID-19 Pandemisinin İntörn Hekim ve Hekimlerin Yalnızlık, Umutsuzluk ve Anksiyete Belirti Düzeylerine Etkisi. *TJFMPC,* 2021;15(2): 251-60.
 25. Kisely S, Warren N, McMahon L, Dalais C, Henry I, Siskind D et al. Occurrence, prevention, and management of the psychological effects of emerging virus outbreaks on healthcare workers: rapid review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;369:m1642.
 26. West CP, Tan AD, Habermann TM, Sloan JA, Shanafelt TD. Association of resident fatigue and distress with perceived medical errors. *JAMA.* 2009;302:1294-300.
 27. Van der Heijden F, Dillingh G, Bakker A, Prins J. Suicidal thoughts among medical residents with burnout. *Arch Suicide Res.* 2008;12:344-6.
 28. Van Gerven E, Vander Elst T, Vandenbroeck S, Diericx S, Euwema M, Sermeus W et al. Increased Risk of Burnout for Physicians and Nurses Involved in a Patient Safety Incident. *Med Care.* 2016;54(10):937-43.
 29. Garcia CL, Abreu LC, Ramos JLS, Castro CFD, Smiderle FRN, Santos JA et al. Influence of burnout on patient safety: systematic review and meta-analysis. *Medicina.* 2019; 55(9):553.
 30. Arpacioğlu MS, Baltacı Z, Ünübol B. COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarında tükenmişlik, Covid korkusu, depresyon, mesleki doyum düzeyleri ve ilişkili faktörler. *Cukurova Med J.* 2021;46(1):88-100.
 31. Elbay RY, Kurtulmuş A, Arpacioğlu S, Karadere E. Depression, anxiety, stress levels of physicians and associated factors in Covid-19 pandemics. *Psychiatry Research.* 2020;290:113130.
 32. Tang L, Pan L, Yuan L, Zha L. Prevalence and related factors of posttraumatic stress disorder among medical staff members exposed to H7N9 patients. *Int J Nurs Sci.*

- 2016;4:63-7.
33. Dai Y, Hu G, Xiong H, Qiu H, Yuan X. Psychological impact of the coronavirus disease 2019 (COVID- 19) outbreak on healthcare workers in China. medRxiv. 2020.03.03.20030874.
 34. Damery S, Draper H, Wilson S, Greenfield S, Ives J, Parry J, et al. Healthcare workers' perceptions of the duty to work during an influenza pandemic. *J Med Ethics.* 2010;36:12-8.
 35. Imai H, Matsuishi K, Ito A, Mouri K, Kitamura N, Akimoto K, et al. Factors associated with motivation and hesitation to work among health professionals during a public crisis: a cross sectional study of hospital workers in Japan during the pandemic (H1N1) 2009. *BMC Public Health.* 2010;10:672.
 36. Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and Addressing Sources of Anxiety Among Health Care Professionals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA.* 2020;323(21):2133-4.
 37. Depoux A, Martin S, Karafillakis E, Preet R, Wilder-Smith A, Larson H. The Pandemic of Social Media Panic Travels Faster Than the COVID-19 Outbreak. *J Travel Med.* 2020;27(3):taaa031.
 38. Song J, Song TM, Seo DC, Jin DL, Kim JS. Social big data analysis of information spread and perceived infection risk during the 2015 Middle East Respiratory Syndrome outbreak in South Korea. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 2017;20(1):22-9.
 39. Kavaklı M, Ak M, Uğuz F, Türkmen OO. The mediating role of self-compassion in the relationship between perceived COVID-19 threat and death anxiety. *J Clin Psy.* 2020;23(1):15-23.
 40. Huremović D. Social distancing, quarantine, and isolation. In *Psychiatry of Pandemics: A Mental Health Response to Infection Outbreak* (ed D Huremović): Springer, 2019, p.85-94.
 41. Huang JZ, Han MF, Luo TD, Ren AK, Zhou XP. Mental health survey of 230 medical staff in a tertiary infectious disease hospital for COVID-19. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases.* 2020;38(3):192-5.
 42. Taylor S, Landry CA, Rachor GS, Paluszec MM, Asmundson GJG. Fear and avoidance of healthcare workers: An important, under-recognized form of stigmatization during the COVID-19 pandemic. *J Anxiety Disord.* 2020;75:102289.
 43. Bagcchi S. Stigma during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;20:782
 44. Taylor S. *The psychology of pandemics: Preparing for the next global outbreak of infectious disease.* Newcastle upon Tyne: Cambridge Scholars Publishing 2019.
 45. Bai Y, Lin CC, Lin CY, Chen J.Y, Chue CM, Chou P. Survey of stress reactions among health care workers involved with the SARS outbreak. *Psychiatr Serv.* 2004;55(9):1055-7.
 46. Eren-Bana P. Evaluation of the social implication perception of healthcare employees In the COVID-19 outbreak process. *PressAcademia Procedia (PAP).* 2020;11:115-9
 47. Taylor S, Landry C, Paluszec M, Fergus TA, McKay D, Asmundson GJG. Development and initial validation of the COVID stress scales. *J Anxiety Disord.* 2020;72:102232.
 48. Taylor S, Landry CA, Paluszec MM, Fergus TA, McKay D, Asmundson GJG. COVID stress syndrome: Concept, structure, and correlates. *Depress Anxiety* 2020;37(8):706-14.
 49. Ramaci T, Barattucci M, Ledda C, Rapisarda V. Social stigma during COVID-19 and its impact on HCWs outcomes. *Sustainability.* 2020;12:3834.
 50. Taylor S, Asmundson GJG. *Treating health anxiety.* New York: Guilford 2020.

Özgül öğrenme bozukluğu için dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu komorbiditesi her zaman olumsuz bir durum olmayabilir mi?



Is attention deficiency hyperactivity disorder comorbidity not always a negative scenario for specific learning disorder?

Öz

Amaç: Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB) başta Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olmak üzere sıklıkla diğer psikiyatrik bozukluklarla birlikte görülmektedir. Çalışmamızda ÖÖB tanısı almış olguların komorbid durumları, tedavisi ve klinik izlemlerine dair verilerin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmamız Ocak 2016 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, klinik görüşme ve uygulanan psikometrik testler ile birlikte Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı Beşinci Basımı (DSM-5) tanı ölçütlerine göre ÖÖB tanısı konan 18 yaş altı olgular dâhil edilmiştir. Toplam 232 olgunun sosyodemografik verileri, takip süreleri, komorbiditeleri ve aldıkları tedaviler geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Olguların %68,1'ine en az bir psikiyatrik hastalık eşlik ettiği ve en sık birlikte bulunan tanının DEHB olduğu, %58,6'sının ilaç tedavisi kullandığı ve ilaç kullanan olguların en sık DEHB tanısına yönelik tedavi aldıkları saptanmıştır. Ayrıca olguların %71,6'sının 3 ay içinde tekrar polikliniğe başvurusunun olmadığı gözlenmiştir. DEHB komorbiditesi olan veya DEHB tedavisi alan olguların diğer gruplara göre poliklinik takip sürelerinin daha uzun olduğu ve tanı yaşlarının daha ileri olduğu bulunmuştur. Ayrıca DEHB komorbiditesi olan ve herhangi bir psikiyatrik ilaç tedavisi kullanan olguların tedavi terk oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç: ÖÖB ye en sık eşlik eden komorbiditenin DEHB olduğu, DEHB varlığı ve psikiyatrik ilaç tedavisinin olguların klinik takibini etkilediği belirlenmiştir. Sonuçların ÖÖB tanısının tek bir bozukluk olarak düşünülmemesi gerektiği ve komorbiditelerin tanı ve tedavi sürecindeki önemine vurgu yapıldığı düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; özgül öğrenme bozukluğu

Abstract

Aim: Specific Learning Disorder (SLD) is often seen together with other psychiatric disorders, especially Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). This study aimed to discuss the evaluation of comorbid conditions, treatment, and clinical follow-up in cases diagnosed with SLD, in light of the literature findings.

Methods: Cases under the age of 18 who applied to our clinic between January 2016 and May 2021 and were diagnosed with SLD according to The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5 (DSM-5) diagnostic criteria by clinical interview and applied psychometric tests were included in our study. Sociodemographic features, follow-up duration, comorbidities, and treatments of a total of 232 cases were retrospectively examined.

Results: We found that 68,1% of participants had at least one psychiatric comorbidity and the most frequent comorbidity was Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD); 58.6% were using some medical treatment and the majority of patients who used medication were under ADHD treatment. Furthermore, 71.6% did not continue follow-ups for more than 3 months (drop-out). Patients who had ADHD comorbidity or were under ADHD treatment had longer follow-up durations and older ages at diagnosis compared to other groups. In addition, drop-out rates were lower in patients who had ADHD comorbidity and were using any psychiatric medication.

Conclusion: The most common comorbid condition accompanying SLD is ADHD. It was determined that ADHD and psychiatric drug treatment affected the clinical follow-up of the cases. It was concluded that the results have emphasized that SLD should not be considered as a single disorder and the importance of comorbid conditions in the diagnosis and treatment process.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder; specific learning disorder

Merve Yazıcı¹,
Mert Beşenek²

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş/Received : 03.11.2021
Kabul/Accepted: 15.12.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.1018856

Yazışma yazarı/Corresponding author

Merve Yazıcı

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Polikliniği, Rize, Türkiye
E-posta: merveyzic_@hotmail.com

ORCID

Merve Yazıcı: 0000-0001-8217-0043
Mert Beşenek: 0000-0003-1637-2485

GİRİŞ

Özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) yaş, zekâ düzeyi ve alınan uygun eğitim göz önüne alındığında okuma, yazma ve matematik becerilerinde beklenmedik ve kalıcı zorluklarla kendini gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur. (1) ÖÖB'nin yaygınlığı farklı toplumlarda %5-15 olarak bildirilmekle birlikte bu bozukluğun erkeklerde kızlara göre 2-3 kat daha sık görüldüğü belirtilmektedir (1). Ülkemizde yapılan iki farklı çalışmada ÖÖB görülme sıklığı %6,6 ile %13,6 olarak bulunmuş ve erkek cinsiyette daha sık görüldüğü ifade edilmiştir (2, 3). ÖÖB'nin etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılmamıştır ancak bu bozukluğun ortaya çıkmasında sosyoekonomik düzey, eğitim, konuşulan dil gibi çevresel, gelişimsel, nörobiyolojik ve genetik risk faktörlerinin ve bunların birbirleri ile olan etkileşimlerinin rol oynadığı belirtilmektedir (4,5). ÖÖB klinikte okuma bozukluğu, matematik bozukluğu ve yazılı anlatım bozukluğu görünümü ile ayrı ayrı ya da birlikte görülebilmektedir (1). Tanısal değerlendirme aile öyküsü, çocuğun gelişimsel ve tıbbi öyküsü, akademik başarı ile ilgili öğretmen değerlendirmesi, klinik görüşme ve uygulanan psikometrik testlerle yapılmaktadır.

ÖÖB tanısı olan çocukların sadece okuma, yazma veya aritmetikte zorluk çekmedikleri ayrıca sıklıkla Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), davranış sorunları, anksiyete bozukluğu ve depresyon gibi ek ruhsal sorunlara da sahip oldukları vurgulanmaktadır (6,7). Epidemiyolojik çalışmalarda öğrenme güçlüğü yaşayan çocukların yaklaşık %30'unun davranışsal ve duygusal sorunlar yaşadığı gösterilmiştir (8). Klinik örneklem grubu ile yapılan bir çalışmada ise bu oranın %66,2'ye kadar yükseldiği gözlenmiştir (9). ÖÖB olan çocuklarda en sık görülen komorbiditenin DEHB olduğu ve yapılan çalışmalarda %7-92 arasında değişen oranlarda birliktelikleri bildirilmektedir (6,10,11). ÖÖB ve DEHB birlikteliğinde, paylaşılan genetik risk faktörlerinin ve nöropsikolojik işlevlerde görülen bazı ortak bozulmaların rol oynadığı vurgulanmaktadır (12-15). Bununla birlikte dil, anksiyete ve duygu durum bozukluklarının da ÖÖB'ye sıklıkla eşlik eden diğer psikopatolojiler oldukları belirtilmektedir (6).

ÖÖB'de başka psikiyatrik bozukluklar ile komorbiditenin önemli bozulmalara yol açtığı, klinik tabloyu karmaşıktığı ve klinik seyri olumsuz etkilediği

belirtilmektedir (16,17). ÖÖB ile ilgili akademik, sosyal ve duygusal alanda yaşanan güçlükler yaşam boyu devam etmekte ve kişinin yaşantısını olumsuz etkilemektedir (1). ÖÖB tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ilaç tedavisi bulunmamakta ancak eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar (sıklıkla DEHB, anksiyete bozuklukları, depresif bozukluklar vb.) için duruma uygun psikofarmakoterapiler ile müdahale edilmesi gerektiği belirtilmektedir (18).

Çalışmamıza başlarken ÖÖB'de komorbiditenin başta hastalığın tanı yaşında gecikme olmak üzere hastalığın klinik şiddeti, takip süresi ve kullanılan ilaç tedavilerini olumsuz etkileyeceği varsayılmıştır. Bu bağlamda çalışmamızda ÖÖB tanılı olguların eşlik eden tanıları, ilaç tedavileri ve takip sürelerinin geriye dönük olarak ayrıntılı incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın ÖÖB tanısının konulmasından sonra literatürde ÖÖB ile ilgili daha az araştırılan bir alan olan hastalığın seyri, komorbid durumlarda ilaç tedavisi, tedavi süresi ve tedavinin yarım kalması gibi tanı sonrası süreç ve güçlüklerle ilgili bilgi verebileceği ve çok merkezli, geniş örneklem grubu ile yapılacak çalışmalara basamak olabileceği düşünülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Örneklem

Araştırmamızda Ocak 2016 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine başvuran tarafımızca aile öyküsü, çocuğun gelişimsel ve tıbbi öyküsü, akademik başarı ile ilgili öğretmen değerlendirmesi, klinik görüşme ve uygulanan psikometrik testler ile birlikte DSM-5 tanı ölçütlerine göre ÖÖB tanısı konan ve takibe alınan 18 yaş ve altındaki olgular hastane kayıt sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelenmiştir. İşitme ve görme kusuru olan, psikometrik zekâ testlerine göre IQ puanı 80 altında olan, okula gitmeyen, öğrenim hayatını etkileyebilecek kronik bir hastalığı olan ve nörodejeneratif hastalığı olan olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir. İlk aşamada toplam 267 olgu değerlendirmeye alınmış olup 35 olgu, dışlama kriterleri (12 olgu görme kusuru, 23 olgu sınır zekâ düzeyi) doğrultusunda çalışmadan çıkarılmış ve sonuçta toplam 232 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

İncelenen olguların yaşları, cinsiyetleri, ÖÖB tanısı aldıkları yaşları, toplam takip süreleri, takiplerine devam etme durumları (son 3 ay içinde poliklinik girişi olmayan olgular “tedavi terk” olarak kabul edilmiştir), birlikte bulunan psikiyatrik hastalıkları ve kullandıkları ilaç tedavileri (varsa) araştırılmıştır ve araştırmacılar tarafından hazırlanmış veri kayıt formlarına ayrıntılı olarak kaydedilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen olgular özelinde erkek/kız, tedavi terk olan/olmayan, DEHB komorbiditesi olan/olmayan, DEHB tedavisi alan/almayan ve DEHB komorbiditesi olup tedavi alan/almayan gruplar bu özellikler açısından kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Çalışma için kurumun etik kurulundan onay alınmış (Etik kurul onay no:2021/115) ve çalışmada gerçekleştirilen insan katılımcıları içeren tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartları ve 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonraki versiyonları veya karşılaştırılabilir etik standartlar ile uyumludur.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, USA, sürüm 21.0) programı kullanılmıştır. Kategorik verilerin tanımlayıcı analizleri yapılmış ve bulgular sayı ve yüzdelere şeklinde belirtilmiştir. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmalarında Ki-kare (gerektiğinde Fisher’ın Kesin Ki-kare) testi kullanılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırılmıştır. Parametrik verilerin ortalama ve standart sapma değerleri, non-parametrik verilerin ise ortanca ve çeyrekler açıklığı değerleri verilmiştir. İkili gruplar arasında sürekli veriler açısından farkların incelenmesinde parametrik veriler için Bağımsız t-testi, non-parametrik veriler için ise Mann-Whitney-U (MWU) testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma kapsamında değerlendirilen olguların yarısından fazlasının erkek olduğu, ÖÖB tanısıyla tarafımızca takip edilen olguların %71,6’sının tedaviyi bıraktığı, olguların %68,1’ine en az bir psikiyatrik hastalık eşlik ettiği ve en sık birlikte bulunan komorbiditenin DEHB olduğu saptanmıştır (Tablo 1). İncelenen

olgularda görülen diğer psikiyatrik bozukluklar ayrıntılı olarak Tablo 1’de verilmiştir. Olguların %58,6’sı ilaç tedavisi kullanmaktadır ve en sık aldıkları tedavi DEHB’ye yönelik ilaç tedavisidir (%57,3) ancak komorbid DEHB tanısı olan 152 olgudan 19’u herhangi bir tedavi kullanmamaktadır (Tablo 1).

Çalışmaya dâhil edilen tüm olguların yaş ortalamaları 8,94 ($\pm 2,02$) yıl ve ortalama tanı yaşları 8,32 ($\pm 1,81$) yıl olarak gözlenmiştir (Tablo 2). Cinsiyetler arası karşılaştırmalar yapıldığında kız ve erkek cinsiyetler arasında olguların yaşı, tanı yaşı veya takip süreleri açısından herhangi bir fark bulunmamıştır (Tablo 2). Bununla birlikte DEHB komorbiditesi olan olguların takip sürelerinin, DEHB komorbiditesi olmayan olgulara göre belirgin olarak daha uzun olduğu ($p < 0,001$, MWU) saptanmıştır. Ayrıca DEHB tedavisi alan olguların almayan olgulara göre yaşlarının daha ileri olduğu ($p = 0,030$, t-testi) ve takip sürelerinin daha uzun olduğu ($p < 0,001$, MWU) gözlenmiştir. DEHB komorbiditesi olup ilaç tedavisi kullanan olguların kullanmayanlara göre yaşlarının daha ileri olduğu ($p < 0,001$, t-testi), daha geç tanı aldıkları ($p = 0,001$, t-testi) ve takip sürelerinin daha uzun olduğu ($p = 0,002$, MWU) bulunmuştur (Tablo 2).

Komorbid durumlar açısından, yalnızca davranım bozukluğu (DB) erkeklerde belirgin olarak daha sık gözlenmektedir [$\chi^2(1, n=232) = 5,858$, $p = 0,016$] ve diğer komorbid durumları cinsiyetler arasında farklılık göstermemektedir. Tedavi terk oranları açısından ise cinsiyetler arasında farklılık gözlenmemekle birlikte DEHB komorbiditesi olan olguların [$\chi^2(1, n=232) = 15,258$, $p < 0,001$], psikiyatrik ilaç tedavisi kullanan olguların [$\chi^2(1, n=232) = 13,229$, $p < 0,001$] ve DEHB’ye yönelik ilaç tedavisi kullanan olguların [$\chi^2(1, n=232) = 12,807$, $p < 0,001$] tedavi terk oranlarının belirgin olarak daha az olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda 3. basamak sağlık hizmeti veren bir merkezde ÖÖB tanısı alan olgular geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlarımızda erkek olgu sayısının daha fazla olduğu, olguların %68,1 inde ÖÖB’ye en az bir tanının eşlik ettiği ve en sık eşlik eden tanının DEHB olduğu saptanmıştır. DEHB tedavisi alan olguların tedavi almayan olgulara göre yaşlarının daha

Tablo 1. ÖÖB: Özgül Öğrenme Bozukluğu tanılı olguların komorbiditeleri ve tedaviye ilişkin bulguları

n=232	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	145	62,6
Kız	87	37,5
Tedavi terk		
Var	166	71,6
Yok	66	28,4
Komorbid Psikiyatrik Tanı		
Var	158	68,1
DEHB	152	65,5
DB	14	6
KOKGB	4	1,7
EN	6	2,6
AB	6	2,6
MDB	2	0,9
OSB	3	1,3
Konuşma Bozukluğu	6	2,6
Motor Koordinasyon Bozukluğu	1	0,4
Yok	74	31,9
Psikiyatrik İlaç Tedavisi		
Kullanıyor	136	58,6
DEHB Tedavisi	133	57,3
DEHB Dışı Tedavi	17	7,3
Kullanmıyor	96	42,7
DEHB Tanısı Var ve İlaç Tedavisi		
Kullanıyor	133	87,5
Kullanmıyor	19	12,5

AB: Anksiyete bozukluğu, DB: davranım bozukluğu, DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, EN: Enürezis nokturna, KOKGB: Karşıt olma karşı gelme bozukluğu, MDB: Major depresif bozukluk, OSB, Otizm spektrum bozukluğu, n= olgu sayısı.

ileri olduğu ve poliklinik takip sürelerinin daha uzun olduğu belirlenmiştir. Ayrıca DEHB komorbiditesi olan ve herhangi bir psikiyatrik ilaç tedavisi kullanan olguların tedaviye terk oranlarının daha düşük olduğu bulunmuştur.

Literatürde ÖÖB belirtilerinin genellikle okul öncesi dönemde başladığı ancak kesin tanının örgün eğitimin ilk yıllarında konulduğu belirtilmektedir (19-21). Çalışmamızdaki olguların ortalama tanı yaşı 8,32 ($\pm 1,81$) yıl olarak bulunmuştur ve bu sonuç ülkemizde ÖÖB üzerine yapılmış diğer çalışmalarda saptanan ortalama tanı yaşları ile uyumludur (2,3). Bununla birlikte çalışmamızda erkek/kız oranı ise 1,67:1 bulunmuştur. ÖÖB'nin cinsiyet dağılımı ile ilgili literatürde ifade edilen oranlar kullanılan araştırma yöntemleri, tanısal testler, kullanılan dil ve alfabe gibi faktörlerin çeşitliliği nedeniyle oldukça değişkendir (22). Bazı çalışmalarda erkek/kız oranları için 2:1-15:1 gibi değişen oranlar gözlemlenirken bazı çalışmalarda ise erkek ve kız olgu sayılarının birbirine daha yakın olduğu bildi-

rilmektedir (23,24). Rutter ve arkadaşları toplum örneklemleri ile yapılan dört farklı bağımsız çalışmayı değerlendirmiş ve erkek/kız oranlarını 1,39 / 1,43/ 2,38/ 3,19 olarak bildirmiştir (25). Ülkemizde yakın tarihlerde toplum örneklemleri ile yapılan iki farklı çalışmada erkek/kız oranları 1,55:1 ve 1,54:1, klinik örneklem grubu ile yapılan başka bir çalışmada ise 1,58:1 olarak saptanmıştır (2,3,26). Çalışmamızdaki erkek/kız oranlarının literatürle uyumlu olduğu, ülkemizde yapılan çalışmalarla benzer oranlarda olduğu görülmüştür ve mevcut sonuçlarda dil ve kültür gibi bölgesel özelliklerin etkili olabileceği düşünülmüştür (2,3,25,26).

ÖÖB'ye eşlik eden psikiyatrik tanıları inceleyen çoğu çalışmada komorbiditenin oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir (6). Okuma bozukluğu ile ilgili yapılan bir çalışmada komorbid durumların oranı %66,2 olarak bulunmuştur ve sırasıyla uyum bozukluğu, DEHB ve anksiyete bozukluğunun en sık görülen komorbiditeler olduğu bildirilmiştir (9). ÖÖB'de komorbiditenin incelendiği başka bir çalışmada ise olgu-

Tablo 2. DEHB komorbiditesi ile yaş ve takip süresine ilişkin bulgular

	Ortalama (\pm SS)	t	p ^a
Yaş - Yıl (Genel)	8,94 (\pm 2,02)		
Erkek	9,06 (\pm 2,1)	1,13	0,216
Kız	8,75 (\pm 1,87)		
DEHB tanısı			
Var	8,97 (\pm 2,01)	0,35	0,724
Yok	8,88 (\pm 2,05)		
DEHB ilaç tedavisi			
Kullanıyor	9,19 (\pm 1,99)	2,19	0,030
Kullanmıyor	8,61 (\pm 2,02)		
DEHB tanılı ilaç tedavisi			
Kullanıyor	9,19 (\pm 1,99)	3,62	<0,001
Kullanmıyor	7,47 (\pm 1,43)		
Tanı Yaşı - Yıl (Genel)	8,32 (\pm 1,81)		
Erkek	8,34 (\pm 1,83)	0,28	0,779
Kız	8,28 (\pm 1,78)		
DEHB tanısı			
Var	8,20 (\pm 1,72)	-1,34	0,182
Yok	8,54 (\pm 1,95)		
DEHB ilaç tedavisi			
Kullanıyor	8,38 (\pm 1,73)	0,556	0,579
Kullanmıyor	8,24 (\pm 1,91)		
DEHB tanılı ilaç tedavisi			
Kullanıyor	8,38 (\pm 1,73)	3,372	0,001
Kullanmıyor	7,00 (\pm 1,05)		
	Ortanca (ÇAA)	Z	p ^b
Takip Süresi - Ay (Genel)	359 (758)		
Erkek	366 (758)	-0,717	0,473
Kız	281 (724)		
DEHB tanısı			
Var	429 (753)	-5,737	<0,001
Yok	3 (372)		
DEHB ilaç tedavisi			
Kullanıyor	608 (821)	-6,482	<0,001
Kullanmıyor	294 (373)		
DEHB tanılı ilaç tedavisi			
Kullanıyor	608 (821)	-3,091	0,002
Kullanmıyor	8 (526)		

ÇAA: Çeyrekler arası açıklık, DEHB: Dikkat eksikliği hiperkativite bozukluğu, SS: Standart sapma.

a: Bağımsız t-testi, istatistiksel olarak anlamlı p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir.

b: Mann-Whitney U Testi, istatistiksel olarak anlamlı p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir.

ların % 79'unda en az bir komorbid patolojinin bulunduğu, bunlardan %32'sinin içe yönelim bozuklukları, %28'inin dışa yönelim bozuklukları, %19'unun ise diğer bozukluklar olduğu belirtilmiştir (27). Ülkemizde yapılan çalışmalardan Büber ve ark. (2) çalışmasında olguların %62,75'sinde, Coşkun ve ark. (28)'nin çalış-

masında %72,7'sinde komorbidite bildirilirken, Altay ve Görker'in çalışmasında (26) ise çok daha yüksek oranda komorbidite (%92,5) olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki olguların ise %68,1'inde ÖÖB'ye en az bir tanının eşlik ettiği ve bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Tablo 3. ÖÖB: Özgül Öğrenme Bozukluğu tanılı olguların tedavi terk durumlarına ilişkin bulgular

	Sayı (%)		χ^2	p ^a
	Cinsiyet			
	Erkek (n=145)	Kız (n=87)		
Tedavi terk^c				
Var	108 (%74,5)	58 (%66,7)	1,632	0,201
Yok	37 (%25,5)	29 (%33,3)		
Komorbid Psikiyatrik Tanı				
Var	101 (%69,7)	57 (%65,5)	0,429	0,513
Yok	44 (%30,3)	30 (%34,5)		
DEHB				
Var	99 (%68,3)	53 (%60,9)	1,302	0,254
Yok	46 (%31,7)	34 (%39,1)		
DB				
Var	13 (%9)	1 (%1,1)	5,858	0,016
Yok	132 (%91)	86 (%98,9)		
KOKGB				
Var	3 (%2,1)	1 (%1,1)	-	1,000 ^b
Yok	142 (%97,9)	86 (%98,9)		
EN				
Var	2 (%1,4)	4 (%4,6)	-	0,201 ^b
Yok	143 (%98,6)	83 (%95,4)		
AB				
Var	4 (%2,8)	2 (%2,3)	-	1,000 ^b
Yok	141 (%97,2)	85 (%97,7)		
MDB				
Var	0	2 (%2,3)	-	0,140 ^b
Yok	145 (%100)	85 (%97,7)		
OSB				
Var	3 (%2,1)	0	-	0,294 ^b
Yok	142 (%97,9)	87 (%100)		
Konuşma Bozukluğu				
Var	5 (%3,5)	1 (%1,1)	-	0,414 ^b
Yok	140 (%96,5)	86 (%98,9)		
Motor Koordinasyon Bozukluğu				
Var	1 (%0,7)	0	-	1,000 ^b
Yok	144 (%99,3)	87 (%100)		

Tedavi terk^c

	Var (n=166)	Yok (n=66)		
DEHB Tanısı				
Var	96 (%57,8)	56 (%84,8)	15,258	<0,001
Yok	70 (%42,2)	10 (%15,2)		
Psikiyatrik İlaç Tedavisi				
Kullanıyor	85 (%51,2)	51 (%77,3)	13,229	<0,001
Kullanmıyor	81 (%48,8)	15 (%22,7)		
DEHB Tedavisi				
Kullanıyor	83 (%50,0)	50 (%75,8)	12,807	<0,001
Kullanmıyor	83 (%50,0)	16 (%24,2)		

DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, DB: Davranım bozukluğu, KOKGB: karşıt olma karşı gelme bozukluğu, EN: Enürezis nokturna, AB: Anksiyete bozukluğu, MDB: Major depresif bozukluk, OSB: Otizm spektrum bozukluğu

a: Ki-kare testi, istatistiksel olarak anlamlı p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir.

b: Fisher'in kesin Ki-kare testi, istatistiksel olarak anlamlı p değeri <0,05 olarak kabul edilmiştir.

c: Son 3 ay içinde poliklinik girişi olmayan olgular "tedavi terk" olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda ÖÖB'ye en sık DEHB tanısının eşlik ettiği ve olguların %65,5'inde DEHB tanısının bulunduğu gözlenmiştir. Literatürde de ÖÖB'ye en sık eşlik eden durumların nörogelişimsel bozukluklar olduğu belirtilmekte ve nörogelişimsel bozukluklar içinde de en sık DEHB tanısının eşlik ettiği bildirilmektedir. (6,10,29) ÖÖB ve DEHB birlikteliğinin sık görülmesinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, her iki bozukluğun yüksek komorbiditesi özel ilgi konusudur. Literatürde ÖÖB ve DEHB ile ilgili yapılan çalışmaların sıklıkla okuma bozukluğu ile yapıldığı görülmektedir ve etiolojide ortak genetik varyant gibi biyolojik risk faktörlerini paylaştıkları belirtilmektedir (14,15). Bununla bağlantılı olarak işlem hızı, sözel çalışma belleği, fonolojik kısa süreli bellek ve adlandırma hızı gibi yürütücü işlevlerdeki eksikliklerin her iki bozukluk için anahtar rol oynadığı bildirilmektedir (30-32). Çalışmalarda ÖÖB ve DEHB birlikteliği ile ilgili %7-92 gibi değişen oranlar bildirilmektedir ve bu farklılığın nedenleri arasında ÖÖB ile ilgili kabul edilmiş kesin bir tanımlamanın olmaması, ÖÖB için kabul edilen tanı kriterlerinin değişkenlik göstermesi ve ayrıca ÖÖB'deki bozulma alanlarındaki farklılıkların komorbiditeyi etkilediği belirtilmektedir (11,33). 2001-2011 yıllarında yapılmış 17 çalışmayı inceleyen bir meta analiz çalışmasında ÖÖB ve DEHB için komorbidite oranının %31-45 arasında değiştiği bildirilmiştir (33). Farklı bir çalışmada ise ÖÖB'ye eşlik eden DEHB sıklığının %18-60 arasında olduğu ve DEHB olan olgularda ÖÖB sıklığının topluma göre 7 kat arttığı belirtilmiştir (34). Ülkemizde yapılan çalışmalarda DEHB ve ÖÖB birlikteliği Büber ve ark.(2)'nin çalışmasında %54,9, Altay ve Görker'in (26) çalışmasında %82,3, Coşkun ve ark.(28)'nin çalışmasında %42,4 olarak bildirilmiştir. Araştırmamızda gözlemlediğimiz DEHB komorbidite oranının dünya genelindeki çalışmalara kıyasla daha yüksek olduğu; ancak ülkemizde yapılan çalışmalarla (2,26) benzer olduğu söylenebilir. Bu farklılığa, Türkiye'deki DEHB görülme sıklığının (bozulmanın eşlik etmediği %19,5 ve bozulmanın eşlik ettiği %12,4) dünya genelindeki DEHB prevalansına (%3,4) kıyasla çok daha yüksek olmasının etken olabileceği düşünülmüştür (2,3,35,36). Bununla birlikte, çalışmamızda klinik örneklem grubu incelenmiştir ve incelenen olgularda DEHB komorbiditesinin ÖÖB olan çocuklarda yaşanan duygusal ve davranışsal güç-

lüklerin şiddetini artırdığı bilindiğinden klinik başvuru etkileyebileceği ve bu nedenle klinik örneklemede DEHB komorbiditesinin daha yüksek oranlarda gözlenebileceği söylenebilir (37, 38). DEHB komorbiditesinin cinsiyetlere göre incelenmesinde ise erkeklerin %68,3'ünde, kadınların %60,9'unda DEHB'nin eşlik ettiği saptanmıştır. Literatürde sıklıkla DEHB komorbiditesinin özellikle erkeklerde daha yüksek oranlarda olduğu bildirilmektedir (17,37). Ancak çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde DEHB komorbiditesi açısından cinsiyetler arasında farklılık görülmeyen çalışmalar da mevcuttur (39).

Yapılan çalışmalarda DEHB ve ÖÖB komorbiditesi olan çocukların, iki tanıdan yalnızca birine sahip çocuklara kıyasla daha şiddetli dikkat ve öğrenme sorunlarına sahip olduğu gösterilmiştir (38,40,41). Ayrıca ÖÖB ile birlikte DEHB komorbiditesi olan olguların komorbidite bulunmayan olgulara kıyasla ÖÖB'ye özgün müdahalelere daha az yanıt verdikleri ve ÖÖB bulgularının daha uzun süre devam ettiği bildirilmiştir (10). Bu durumun yanı sıra bazı çalışmalarda da ÖÖB ve DEHB komorbid olguların sadece DEHB'li olgulara kıyasla DEHB belirtilerinin kontrolünde daha yüksek metilfenidat dozlarına ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (42). Çalışmamızda elde ettiğimiz DEHB komorbiditesi bulunmayan olguların DEHB komorbiditesi olan olgulara kıyasla daha kısa takip sürelerinin bu bilgilerle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Bu durumun DEHB komorbiditesi olan olguların DEHB komorbiditesi bulunmayan olgulara kıyasla poliklinik takip sürelerinin daha uzun ve tanı yaşlarının daha ileri olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu bulgulara ek olarak çalışmamızda DEHB komorbiditesi olup ilaç tedavisi kullanan olguların kullanmayanlara kıyasla yaşlarının daha ileri olduğu, daha geç ÖÖB tanısı aldıkları ve poliklinik takip sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Bu durumun oluşmasında DEHB komorbiditesi olup ilaç tedavisi başlanan olgularda tedavi almayan olgulara kıyasla klinik bozulmanın şiddetinin daha fazla olması varsayılabilir.

Çalışmamızda komorbid durumlarda DEHB'yi sırasıyla Davranış Bozukluğu (%6), Anksiyete Bozukluğu (%2,6), Enürezis Nokturna (%2,6), Konuşma Bozuklukları (%2,6), Karşıt Olma Karşıt gelme Bozukluğu (KOKGB) (%1,7) ve Otizm Spektrum Bozuklukları (%1,3) izlemiştir. Literatürde ÖÖB tanılı çocuklarda

hem içe yönelim ve hem dışa yönelim sorunlarının daha sık görüldüğü belirtilmektedir ve araştırmamızda DEHB dışında en sık gözlemlenen komorbiditeler bu bilgilerle uyumludur (17,43,44). Törö ve ark.'nın çalışmasında içselleştirme bozuklukları komorbiditenin %21,4-51,4 arasında ve dışsallaştırma bozuklukları ile komorbiditenin %19,6-24,3 olduğu bildirilmiştir (43). Çalışmalarda hem anksiyete bozukluklarının hem depresif bozukluğun ÖÖB olan çocuklarda ÖÖB olmayan çocuklara kıyasla daha yüksek oranlarda görüldüğü vurgulanmaktadır (45-47). Ülkemizde komorbidite ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda Büber ve ark.'nın çalışmasında ÖÖB'li olgularda DEHB tanısını anksiyete bozukluğu, depresif bozukluk, iletişim bozuklukları, davranış bozuklukları ve KOKGB tanıları izlemiştir (2). Altay ve Görker'in çalışmasında DEHB komorbiditesini sırasıyla özgül fobi, KOKGB, enürezis ve tik bozuklukları izlemiştir (26). Coşkun ve ark.'nın çalışmasında ise ÖÖB tanısı ile DEHB 'den sonra en sık eşlik tanılarının sırasıyla KOKGB, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, enürezis ve depresyon olduğu belirtilmiştir (28). Çalışmamızda DEHB dışındaki komorbid durumların literatürdeki oranlara kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür (6). Araştırmamızın retrospektif yapılmış olması ve hastaların %30,6'sının poliklinik takiplerine bir aydan daha kısa süre devam etmiş olmalarının komorbid tanılar için yapılan değerlendirmeleri etkileyebileceği ve bu sonuçların oluşmasında rol oynamış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmalarda davranış bozuklukları ve ÖÖB komorbiditesine ilişkin net açıklama bulunmamakta ve davranış sorunlarının ne kadarının ÖÖB öncesi mevcut olduğu, ne kadarının ÖÖB'den sonra başladığı ile ilgili kesinlik bildirilememektedir (48-50). Bazı çalışmalarda okuma güçlüğü çeken çocuk ve ergenlerde davranış bozukluğu bulgularının arttığı gösterilmesine rağmen, bu ilişkiye komorbid olarak DEHB'nin aracılık ettiği varsayılmaktadır. (10,17). Daha yakın tarihli çalışmalarda ise öğrenme güçlüklerinin genellikle davranışsal problemlerden önce geldiği bildirilmekte ancak davranış sorunlarının hem akademik ortamlarda hem de akademik ortam dışında görülmesinin, ÖÖB ve davranış sorunları arasında direk bir nedensellik ilişkisi kurulmasını zorlaştıracığı belirtilmektedir (7,51,52). Bunlarla birlikte çalışmalarda, ÖÖB'ye

eşlik eden dışa yönelim bozukluklarının erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmiştir ve araştırmamızda da bu sonuçlarla uyumlu olarak davranış bozukluğu olan olguların %92,8'inin erkek olduğu gözlenmiştir (17).

ÖÖB tanısıyla tarafımızca takip edilen olguların %71,6'sının polikliniğimize 3 ay içinde tekrar başvurusunun olmadığı (tedavi terk), %28,4'ünün takiplerine düzenli devam ettiği görülmüştür. Çocuk ergen ruh sağlığı alanında tedavi terk oranlarının %28-75 arasında değiştiği, ayrıca okul terki, madde kullanımı, davranış problemleri, ek ruhsal sorunlar ve sosyal zorluklar gibi olumsuz sonuçlar için bir risk olduğu bildirilmektedir (53). Literatürde çocuk ve ergenlerde tedaviyi bırakma ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunun davranış sorunları ile ilişkili olduğu diğer ruhsal sorunlarla yapılan çalışmaların kısıtlı sayıda olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocuk psikiyatri polikliniğinde tedavi terk (çalışmada 3 seans kontrole gitmeme olarak kabul edilmiştir) oranları %52 bulunmuştur (54). Çalışmamızda tedavi terk için seçilen sürenin 3 ay kabul edilmesi ve sadece ÖÖB tanısı alan olguların dâhil edilmesi karşılaştırmayı güçleştirmektedir. Ancak sonuçlarımızın çocuk ergen ruh sağlığı alanında çeşitli sebeplerle tedavi terk oranlarıyla benzer oranlarda olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda tedavi terk oranları açısından ise cinsiyetler arasında farklılık gözlenmemekle birlikte DEHB komorbiditesi olan, DEHB'ye yönelik ilaç tedavisi veya psikiyatrik ilaç tedavisi kullanan olguların tedavi terk oranlarının belirgin olarak daha az olduğu saptanmıştır. DEHB komorbiditesi bulunmayan ve herhangi bir ilaç tedavisi almayan olguların takip sürelerinin daha kısa olmasının nedenleri arasında ÖÖB olgularının uygun eğitim ve müdahale olanaklarına sahip merkeze yönlendirilmiş olması ve olguların destek ve müdahalesinin ilgili merkezde devam ediyor oluşu gösterilebilir.

Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde ÖÖB tanısı alan olguların eş tanılarının değerlendirildiği, takip ve tedavi süreçlerinin incelendiği çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Araştırmamız tek merkezde yapılmıştır ancak oldukça geniş bir tarih aralığı sayılabilecek 5 yıllık bir süreyi kapsamaktadır. Bu geniş tarih aralığında olguların ÖÖB tanısı sonrası poliklinik izlemleri ile ilgili eş tanıları, tedavileri ve klinik takipleri, tedaviyi yarım bırakmaları hakkında eş zamanlı bilgi sağlamıştır. Bu

bağlamda ÖÖB'nin komorbid durumlarda yaşanan sorunların tespiti ve klinisyenin hastayı takibinde oldukça kullanışlı bilgiler sunması ve dikkat edilmesi gereken hususlarda yol gösterici olması çalışmamızın güçlü yönleri arasında gösterilebilir. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır ve en büyük kısıtlılıklarından biri olarak çalışmanın yönteminde hastane kayıtları üzerinden geriye dönük incelemeler yapılmış olması gösterilebilir. Bu durumun hem komorbid tanıların değerlendirilmesini hem de klinik ile ilgili daha ayrıntılı değerlendirmeyi etkilemiş olabileceği varsayılmaktadır. Yöntemin doğası gereği çalışmamızda ÖÖB'de görülen bozulma alanları ayrı ayrı değerlendirilememiştir. Ayrıca eşlik eden DEHB tanısı için alt görünüm ve hastalığın işlevsellikte yaptığı bozulma düzeyi belirtilememiştir. Bu durumda DEHB'nin klinik şiddetinin olguların takip ve tedavi sürelerine nasıl bir etkide bulunduğu değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak ÖÖB'ye diğer ruhsal bozuklukların eşlik ettiği durumlarda daha ciddi fonksiyonel bozulmalar olduğu, klinik tablonun karmaşıklaştığı ve prognozun kötüleştiği bildirilmektedir. Tüm bu bilgiler ÖÖB'nin tek bir klinik bozukluk olarak düşünülmemesi gerektiğine yapılan vurguyu değerli kılmaktadır. ÖÖB ile birlikte başta DEHB olmak üzere komorbid durumların değerlendirilmesinin ihmal edilmemesi, bu eş tanıların erken dönemde tanınması hem tanı hem tedavi sürecini etkilemesi hem de uygun müdahalelerin yapılabilmesi açısından önem arz etmektedir. Ayrıca ÖÖB'li bireylerin yaşam boyu eğitim ve mesleki alanlarda dezavantajlı oldukları ve yaşanan sorunların çocukluk dönemi ile sınırlı kalmadığı bilinmektedir. Bu sebepler göz önüne alınarak ÖÖB'li olguların tanı sonrasında başta komorbid durumlardan kaynaklı yaşayabilecekleri sorunlar, olumsuz etkilenen tedavi süreçleri gibi durumların tespit edilmesi için daha geniş örneklem grupları yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association DS, American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American psychiatric association; 2013.
2. Büber A, Başay Ö, Şenol H. The prevalence and comorbidity rates of specific learning disorder among primary school children in Turkey. *Nord J Psychiatry*. 2020;74(6):453-60.
3. Görker I, Bozatlı L, Korkmazlar Ü, et al. The Probable Prevalence and Sociodemographic Characteristics of Specific Learning Disorder in Primary School Children in Edirne. *Noro Psikiyatr Ars*. 2017;54(4):343-9.
4. Grigorenko EL, Learning Disability. In: Martin A, Bloch MH, Volkmar FR, editors. *Lewis's child and adolescent psychiatry: A comprehensive textbook*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2017.
5. Landerl K, Moll K. Comorbidity of learning disorders: prevalence and familial transmission. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(3):287-94.
6. Margari L, Buttiglione M, Craig F, et al. Neuropsychopathological comorbidities in learning disorders. *BMC Neurol*. 2013;13:198.
7. Hendren RL, Haft SL, Black JM, White NC, Hoefft F. Recognizing Psychiatric Comorbidity With Reading Disorders. *Front Psychiatry*. 2018;27:9:101.
8. McGee R, Williams S, et al. The relationship between specific reading retardation, general reading backwardness and behavioural problems in a large sample of Dunedin boys: a longitudinal study from five to eleven years. *J Child Psychol Psychiatry*. 1986;27:597.
9. Bäcker A, Neuhäuser G. Internalisierende und externalisierende Syndrome bei Lese- und Rechtschreibstörungen [Internalizing and externalizing syndromes in reading and writing disorders]. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr*. 2003;52(5):329-37.
10. Sexton CC, Gelhorn HL, Bell JA, Classi PM. The occurrence of reading disorder and ADHD: epidemiology, treatment, psychosocial impact, and economic burden. *J Learn Disabil*. 2012;45(6):538-64.
11. DuPaul GJ, Stoner G. ADHD in the schools, third edition: Assessment and intervention strategies. 3rd ed. New York, NY: Guilford Publications; 2014.
12. Moll K, Göbel SM, Gooch D, Landerl K, Snowling MJ. Cognitive Risk Factors for Specific Learning Disorder: Processing Speed, Temporal Processing, and Working Memory. *J Learn Disabil*. 2016;49(3):272-81.

13. Pham AV, Riviere A. Specific Learning Disorders and ADHD: Current Issues in Diagnosis Across Clinical and Educational Settings. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(6):38.
14. Mascheretti S, Trezzi V, Giorda R, Boivin M, Plourde V, Vitaro F, Brendgen M, Dionne G, Marino C. Complex effects of dyslexia risk factors account for ADHD traits: evidence from two independent samples. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017;58(1):75-82.
15. Willcutt EG, Betjemann RS, McGrath LM, Chhabildas NA, Olson RK, DeFries JC, Pennington BF. Etiology and neuropsychology of comorbidity between RD and ADHD: the case for multiple-deficit models. *Cortex.* 2010;46(10):1345-61.
16. Beitchman JH, Young AR. Learning disorders with a special emphasis on reading disorders: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(8):1020-32.
17. Willcutt EG, Pennington BF. Psychiatric comorbidity in children and adolescents with reading disability. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2000;41(8):1039-48.
18. Schulte-Körne G. The prevention, diagnosis, and treatment of dyslexia. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(41):718-26.
19. Doğan H. Özel Öğrenme Güçlüğü Riski Taşıyan 5-6 Yaş Çocukları İçin Uygulanan Erken Müdahale Eğitim Programının Etkisinin İncelenmesi [PhD Thesis]. Marmara Üniversitesi (Turkey); 2012.
20. Lorusso ML, Vernice M, Dieterich M, et al. The process and criteria for diagnosing specific learning disorders: Indications from the Consensus Conference promoted by the Italian National Institute of Health. *Ann Ist Super Sanita.* 2014;50(1):77-89.
21. Schulte-Körne G. Spezifische lernstörungen [Specific learning disabilities - from DSM-IV to DSM-5]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2014;42(5):369-72; quiz 373-4.
22. Hawke JL, Olson RK, Willcutt EG, et al. Gender ratios for reading difficulties. *Dyslexia.* 2009;15(3):239-42.
23. Moll K, Kunze S, Neuhoff N, Bruder J, Schulte-Körne G. Specific Learning Disorder: Prevalence and Gender Differences. *PLoS ONE.* 2014;9:1-8.
24. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fletcher JM, Escobar MD. Prevalence of reading disability in boys and girls: Results of the Connecticut Longitudinal Study. *JAMA.* 1990;264(8):998-1002.
25. Rutter M, Caspi A, Fergusson D, Horwood LJ, et al. Sex differences in developmental reading disability: new findings from 4 epidemiological studies. *JAMA.* 2004;291(16):2007-12.
26. Altay MA, Görker I. Assessment of Psychiatric Comorbidity and WISC-R Profiles in Cases Diagnosed with Specific Learning Disorder According to DSM-5 Criteria. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2017;55(2):127-34.
27. Sahoo MK, Biswas H, Padhy SK. Psychological Comorbidity in Children with Specific Learning Disorders. *J Family Med Prim Care.* 2015;4(1):21-5.
28. Coşkun GN, Gürbüz GA, Çeri V, Doğan B. Özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarda psikiyatrik eş tanılarının incelenmesi. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2018;19(1):87-94.
29. Moll K, Göbel SM, Gooch D, Landerl K, Snowling MJ. Cognitive Risk Factors for Specific Learning Disorder: Processing Speed, Temporal Processing, and Working Memory. *J Learn Disabil.* 2016;49(3):272-81.
30. Willcutt EG, Petrill SA, Wu S, Boada R, DeFries JC, Olson RK, Pennington BF. Comorbidity between reading disability and math disability: concurrent psychopathology, functional impairment, and neuropsychological functioning. *J Learn Disabil.* 2013;46(6):500-16.
31. Maehler C, Schuchardt K. Working memory in children with specific learning disorders and/or attention deficits. *Learn Individ Differ.* 2016;49:341-7.
32. Moura O, Pereira M, Alfaiate C, et al. Neurocognitive functioning in children with developmental dyslexia and attention-deficit/hyperactivity disorder: Multiple deficits and diagnostic accuracy. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2017;39(3):296-312.
33. DuPaul GJ, Gormley MJ, Laracy SD. Comorbidity of LD and ADHD: Implications of DSM-5 for assessment and treatment. *J Learn Disabil.* 2013;46(1):43-51.
34. Dupaul GJ, volpe RJ. ADHD and learning disabilities: Research findings and clinical implications. *Curr Atten Disord Rep.* 2009;1(4):152-5.
35. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardic U, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry.* 2019;73(2):132-40.
36. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, et al. Annual Research Review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015;56(3):345-65.
37. Pastor PN, Reuben CA. Diagnosed attention deficit hyperactivity disorder and learning disability: United States, 2004-2006. *Vital Health Stat 10.* 2008;(237):1-14.
38. Mayes SD, Calhoun SL, Crowell EW. Learning disabilities and ADHD: overlapping spectrum disorders. *J Learn Disabil.* 2000;33(5):417-24.

39. Carroll JM, Maughan B, Goodman R, Meltzer H. Literacy difficulties and psychiatric disorders: evidence for comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(5):524-32. .
40. McNamara JK., Willoughby T, Chalmers H, YLC-CURA. Psychosocial status of adolescents with learning disabilities with and without comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *Learn Disabil Res Pract*. 2005;20(4): 234-44.
41. Wei X, Yu JW, Shaver D. Longitudinal effects of ADHD in children with learning disabilities or emotional disturbances. *Except. Child*. 2014;80(2): 205-19.
42. Williamson D, Murray DW, Damaraju CV, Ascher S, Starr HL. Methylphenidate in children with ADHD with or without learning disability. *J Atten Disord*. 2014;18(2):95-104.
43. Törö KT, Miklósi M, Horanyi E, Kovács GP, Balázs J. Reading Disability Spectrum: Early and Late Recognition, Subthreshold, and Full Comorbidity. *J Learn Disabil*. 2018;51(2):158-167.
44. Galuschka K, Schulte-Körne G. The Diagnosis and Treatment of Reading and/or Spelling Disorders in Children and Adolescents. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(16):279-86.
45. Mammarella IC, Ghisi M, Bomba M, Bottesi G, Caviola S, Broggi F, Nacinovich R. Anxiety and Depression in Children With Nonverbal Learning Disabilities, Reading Disabilities, or Typical Development. *J Learn Disabil*. 2016;49(2):130-9.
46. Nelson JM, Harwood H. Learning disabilities and anxiety: a meta-analysis. *J Learn Disabil*. 2011;44(1):3-17.
47. Maughan B, Rowe R, Loeber R, Stouthamer-Loeber M. Reading problems and depressed mood. *J Abnorm Child Psychol*. 2003;31(2):219-29.
48. Visser L, Kalmar J, Linkersdörfer J, Görden R, Rothe J, Hasselhorn M, Schulte-Körne G. Comorbidities Between Specific Learning Disorders and Psychopathology in Elementary School Children in Germany. *Front Psychiatry*. 2020;11:292.
49. Dahle AE, Knivsberg AM, Andreassen AB. Coexisting problem behaviour in severe dyslexia. *J Res Spec Educ Needs*. 2011;11(3):162-70.
50. Heiervang E, Lund A, Stevenson J, Hugdahl K. Behaviour problems in children with dyslexia. *Nord J Psychiatry*. 2001;55(4):251-6.
51. Kempe C, Gustafson S, Samuelsson S. A longitudinal study of early reading difficulties and subsequent problem behaviors. *Scand J Psychol*. 2011;52(3):242-50.
52. Russell G, Ryder D, Norwich B, Ford T. Behavioural Difficulties That Co-occur With Specific Word Reading Difficulties: A UK Population-Based Cohort Study: Specific reading difficulties and co-occurring behavioural problems. *Dyslexia*. 2015;21(2):123-41.
53. de Haan AM, Boon AE, de Jong JT, Hoeve M, Vermeiren RR. A meta-analytic review on treatment dropout in child and adolescent outpatient mental health care. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(5):698-711.
54. Örengül AC, Görmez V. Examination of risk factors for dropout in a child and adolescent psychiatry outpatient clinic. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2017;18(6):621-29.
55. Colomer C, Berenguer C, Roselló B, Baixauli I, Miranda A. The Impact of Inattention, Hyperactivity/Impulsivity Symptoms, and Executive Functions on Learning Behaviors of Children with ADHD. *Front Psychol*. 2017;8:540.
56. Germanò E, Gagliano A, Curatolo P. Comorbidity of ADHD and dyslexia. *Dev Neuropsychol*. 2010;35(5):475-93.
57. Visser L, Linkersdörfer J, Rothe J, Görden R, Hasselhorn M, Gerd Schulte-Körne G. The role of ADHD symptoms in the relationship between academic achievement and psychopathological symptoms. *Res Dev Disabil*. 2020;97:103552.
58. Goldston DB, Walsh A, Mayfield Arnold E, Reboussin B, Sergeant Daniel S, Erkanli A, Nutter D, Hickman E, Palmes G, Snider E, Wood FB. Reading problems, psychiatric disorders, and functional impairment from mid- to late adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(1):25-32.
59. Friedman LM, McBurnett K, Dvorsky MR, Hinshaw SP, Pffiffer LJ. Learning Disorder Confers Setting-Specific Treatment Resistance for Children with ADHD, Predominantly Inattentive Presentation. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2020;49(6):854-67.
60. Altay MA, Görker I. Kombine tip özgül öğrenme bozukluğunda uygun müdahale ile WISC-R profilinde ve klinik bulgularda düzelmeye mümkün mü? 3 yıllık takip sonuçları. *Namık Kemal Tıp Dergisi*. 2019; 7(3):236.
61. Corley MA, Taymans JM. Adults with learning disabilities: a review of the literature. *Annu Rev Adult Learn Literacy*. 2002;3:44-83.
62. Grigorenko EL, Compton DL, Fuchs LS, Wagner RK, Willcutt EG, Fletcher JM. Understanding, educating, and supporting children with specific learning disabilities: 50 years of science and practice. *Am Psychol*. 2020;75(1):37-51.
63. Tamm L, Denton CA, Epstein JN, et al. Comparing treatments for children with ADHD and word reading difficulties: A randomized clinical trial. *J Consult Clin*

- Psychol. 2017;85(5):434-46.
64. Barquero LA, Davis N, Cutting LE. Neuroimaging of reading intervention: a systematic review and activation likelihood estimate meta-analysis. PLoS One. 2014;9(1):e83668.
65. Pellerin KA, Costa NM, Weems CF, Dalton RF. An examination of treatment completers and non-completers at a child and adolescent community mental health clinic. Community Ment Health J. 2010;46(3):273-81.
66. Lovett MW, Frijters JC, Wolf MA, et al. Early intervention for children at risk for reading disabilities: The impact of grade at intervention and individual differences on intervention outcomes. J Educ Psychol. 2017;109(7):889-914.

Avrupa ülkelerinin D vitamini ortalama düzeyleri ile COVID-19 vaka ve mortalite oranları arasındaki ilişki



Relationship between average vitamin D levels of European countries and COVID-19 case and mortality rates

Öz

Amaç: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) verileri incelendiğinde Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonuna bağlı vaka ve mortalite oranları bazı ülkelerde daha yüksektir. Son araştırma verileri bu duruma yaşlı nüfus oranı, kronik hastalığa sahip olma gibi çeşitli etkenlerin yanı sıra popülasyonlarda farklı düzeylerde bulunan D vitamini eksikliğinin de etkili olabileceğini göstermiştir. İmmün ve solunum sistemleri fonksiyonları üzerinde etkili olduğu bilinen D vitamini, COVID-19 pandemisi sürecinde özellikle risk grubundaki yaşlı ve kronik hastaların vitamin takviyesi olarak kullanmaları ve besinlerle desteklenmeleri önerilmektedir. Bu çalışma 20 Avrupa ülkesi (İzlanda, İsveç, Finlandiya, Norveç, Danimarka, Çekya, İngiltere, İrlanda, İtalya, Hollanda, Belçika, Almanya, Fransa, İsviçre, İspanya, Estonya, Slovakya, Macaristan, Portekiz ve Türkiye) ortalama D vitamini düzeylerini belirlemek ve her ülkedeki bir milyon nüfus başına düşen COVID-19 vaka ve mortalite oranları arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmıştır.

Yöntemler: 20 Avrupa ülkesinin ortalama serum 25(OH)D seviyelerini belirlemek için literatür taraması yapıldı. DSÖ'nün yayınlamış olduğu 22 Kasım 2020 ve 3 Ocak 2021 tarihlerine ait bir milyon nüfus başına düşen COVID-19 vaka ve mortalite oranları kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmaya dahil edilen ülkelerin ortalama D vitamini seviyeleri ve COVID-19 vakaları arasında anlamlı bir ilişki yokken ($p=0,08$), 2020 yılına ait COVID-19 mortalite oranları arasında ise negatif yönde, düşük düzeyde ($p=0,05$) anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Avrupa ülkeleri arasında 2020 yılı COVID-19 mortalite oranlarının %19'u D vitamini düzeylerinin düşüklüğü ile açıklanabilmektedir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; D vitamini; D vitamini takviyesi; enfeksiyon; SARS-CoV-2

Abstract

Aim: The World Health Organization (WHO) data for Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) revealed that the case and mortality rates due to Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection are higher in certain countries. Recent data have shown that various factors including the ratios of the elderly population and having chronic diseases, as well as vitamin D deficiency at different levels in populations, may be effective in this condition. It is recommended that vitamin D, known to be effective on the immune and respiratory system functions, should be used as a vitamin supplement with nutrients, especially in the risk group of elderly and chronic patients during the COVID-19 pandemic. The present study was conducted to determine the mean vitamin D levels and their correlations with COVID-19 cases and mortalities per million of each population of 20 European countries (Iceland, Norway, Germany, Sweden, Finland, Netherlands, Denmark, England, Ireland, Italy, Belgium, France, Switzerland, Spain, Estonia, Czechia, Slovakia, Hungary Portugal, and Turkey).

Methods: A literature review was performed to determine the mean serum 25(OH)D levels of 20 European countries. It was evaluated statistically using the COVID-19 cases and mortality rates per one million population for the dates of November 22, 2020, and January 3, 2021, published by WHO.

Results: There was no significant correlation between the mean vitamin D levels and COVID-19 cases ($p=0,08$), while a moderately significant negative correlation was found with the COVID-19 mortality rates for 2020 ($p=0,05$).

Conclusion: Low vitamin D levels among European countries can explain 19% of COVID-19 mortality rates in 2020.

Keywords: COVID-19; infection; SARS-CoV-2; vitamin D; vitamin D supplements

Lütfiye Karcıoğlu Batur¹,
Zeynep Hatice Çöklü²

¹ Biruni Üniversitesi,
Mühendislik ve Doğa Bilimleri
Fakültesi, Moleküler Biyoloji
ve Genetik Bölümü

² Biruni Üniversitesi, Eczacılık
Fakültesi

Geliş/Received : 04.11.2021
Kabul/Accepted: 18.12.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.1019034

Yazışma yazarı/Corresponding author
Lütfiye Karcıoğlu Batur

Biruni Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa
Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve
Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye
E-posta: lbatur@biruni.edu.tr

ORCID

Lutfiye K. Batur: 0000-0002-4803-9137
Zeynep H. Çöklü: 0000-0003-0598-7951

GİRİŞ

Deride sentezlenerek elde edilen veya vücuda diyet yoluyla alınan D vitamininin başlıca fonksiyonu kalsiyum ve fosforun bağırsaklardan emilimini artırmak olsa da bir hormon olarak birçok fonksiyonda rol alır ve D vitamini eksikliğinde bu fonksiyonlarda aksama görülmektedir (1). D vitamininin etki göstermek için bağlandığı reseptörler kalp, pankreas, deri hücreleri ve immün hücreler de dahil olmak üzere hemen hemen tüm hücrelerde yer almaktadır (2). İmmün hücrelerdeki reseptörleri aracılığıyla D vitamini, bağışıklık sistemi üzerinde de kilit rol oynamaktadır. T ve B lenfositlerini aktive ederek immünomodülatör etki oluşturur ve immün sistemin hastalıklara karşı savunma sistemini harekete geçirir. Böylelikle birçok hastalıktan ve viral enfeksiyonlardan korunmayı sağlar (2).

D vitamininin viral enfeksiyonlara karşı koruyucu ve enfeksiyonun etkisini azaltıcı rolü son yıllarda yapılmış olan çalışmalarla gösterilmiştir (3,4). Daha önce yapılan çalışmalar D vitamini ve viral temelli solunum yolları enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırmış, D vitamini eksikliği tedavisinin viral enfeksiyonları engelleyebildiği ve antiinflamatuvar ve immün sistemi uyarıcı şekilde antiviral özellik gösterdiğini ortaya koymuştur (5,6). D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilen bir diğer viral enfeksiyon ise son iki yıldır dünya genelini pandemi düzeyinde etkileyen Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) enfeksiyonudur (7,8).

2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde, koronavirüs ailesinin en yeni üyesi olan SARS-CoV-2 ortaya çıkmıştır. SARS-CoV-2 nedeniyle ortaya çıkan başlıca semptomlar "Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus" (MERSCoV) ve SARS-CoV benzer olarak ateş, öksürük, soluk alıp vermede zorlanmadır (9). Akciğerlere ciddi hasar vererek pnömoni oluşmasına sebep olan bu hastalık, DSÖ tarafından 2020 yılının Şubat ayında COVID-19 olarak tanımlanmış ve Mart 2020'de dünyayı iyice etkisi altına almış olmasından dolayı "pandemi" olarak ilan edilmiştir (10). DSÖ tarafından COVID-19 kaynaklı 180 milyonun üzerinde vaka ve 3 milyonun üzerinde ölüm sayısı bildirilmiştir (11).

DSÖ tarafından yayınlanan COVID-19 verileri incelendiğinde SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı vaka ve mortalite oranları bazı ülkelerde daha yüksektir (11). Son araştırma verileri bu duruma yaşlı nüfus ora-

nı, kronik hastalığa sahip olma gibi çeşitli etkenlerin yanı sıra popülasyonlarda farklı düzeylerde bulunan D vitamini eksikliğinin de etkili olabileceğini göstermiştir. D vitamini yetersizliği, serum 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml'nin altında olması olarak tanımlanır ve dünya genelinde yaşamın her evresinde bir milyardan fazla insanı etkileyen bir halk sağlığı sorunudur. COVID-19 için risk gruplarının D vitamini eksikliğiyle bağlantılı hastalıklar oluşu ve kış aylarında güneşten mahrum kalınmasından dolayı D vitamini düzeylerinin düşük olduğu dönemlerde vaka sayılarındaki artış, D vitamini yetersizliği ve COVID-19 enfeksiyonunun ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İmmün ve solunum sistemleri fonksiyonları üzerinde etkili olduğu bilinen D vitaminini, COVID-19 pandemisi sürecinde risk grubundaki özellikle yaşlı ve kronik hastaların vitamin takviyesi olarak kullanmaları ve besinlerle desteklenmeleri önerilmektedir (12).

Bu çalışmada, literatür taraması yapılarak elde edilen Türkiye'nin de içinde bulunduğu 20 Avrupa ülkesinin ortalama D vitamini düzeyleri ve DSÖ verilerine göre COVID-19 vaka sayıları ve mortalite oranları arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek, D vitamininin COVID-19 salgını üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

D vitamini ve COVID-19 arasındaki bu ilişkiyi tanımlamak amacıyla İzlanda, İsveç, Finlandiya, Norveç, Danimarka, Çekya, İngiltere, İrlanda, İtalya, Hollanda, Belçika, Almanya, Fransa, İsviçre, İspanya, Estonya, Slovakya, Macaristan, Portekiz ve Türkiye olmak üzere toplam 20 Avrupa ülkesinin ortalama serum 25(OH)D seviyelerini belirlemek için literatür taraması yapıldı. Literatürde genotipleri ve alel frekansları mevcut olan ülkeler arasından seçim yapılarak veriler daha önce yapılmış olan iki çalışmadan alındı (13,14). DSÖ'nün yayınlamış olduğu 22 Kasım 2020 ve 3 Ocak 2021 tarihlerine ait bir milyon nüfus başına düşen COVID-19 vaka ve mortalite oranları kullanılarak veriler toplandı (11) (Tablo1).

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social sciences package program version 22.0 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. İlk olarak verilerin analizinde hangi testlerin (parametrik/

parametrik olmayan testler) uygulanacağına karar vermek için karşılanması gereken varsayımlar test edildi. Dağılımın normalliğine karar vermek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye Spearman korelasyon katsayısı ile bakıldı. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında 0,05 anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanıldı.

BULGULAR

Yirmi Avrupa ülkesi (İzlanda, İsveç, Finlandiya, Norveç, Danimarka, Çekya, İngiltere, İrlanda, İtalya, Hollanda, Belçika, Almanya, Fransa, İsviçre, İspanya, Estonya, Slovakya, Macaristan, Portekiz ve Türkiye) popülasyonlarının ortalama D vitamini düzeyleri, 22 Kasım 2020 ve 3 Ocak 2021 tarihlerinde kaydedilen bir milyon nüfus başına düşen COVID-19 vaka ve mortalite oranları Tablo 1'de sunulmuştur. En düşük D vitamini düzeylerine sırasıyla Portekiz, İspanya, İsviçre ve İngiltere'de rastlanmıştır (sırasıyla 39 nmol/L, 42,5 nmol/L, 46 nmol/L ve 47,4 nmol/L). 2020 yılındaki DSÖ verilerine göre en yüksek vaka sayıları sırasıyla Belçika, Çekya, İsviçre ve İspanya'da ve en yüksek mortalite oranları sırasıyla Belçika, İspanya, İtalya ve İngiltere'de görüldü. 2021 yılındaki DSÖ verilerine göre en yüksek vaka sayıları sırasıyla Çekya, Belçika, İsviçre ve Hollanda'da ve en yüksek mortalite oranları sırasıyla Belçika, İtalya, Çekya ve İngiltere'de görüldü.

Tablo 2'de taranan 20 ülkenin D vitamini düzeyleri ile 2020-2021 yıllarına ait COVID-19 vaka ve mortalite oranları arasındaki korelasyon analizi sonuçları verilmiştir. Analiz sonucuna göre ortalama D vitamini değerleri ile 2020 yılında kaydedilen vaka sayıları arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük düzeyde fakat anlamlı olmayan bir ilişki tespit edildi ($r:-0,40$; $p=0,08$; Şekil 1). 2020 yılı ortalama D vitamini değerleri ile mortalite oranları arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu ($r:-0,44$; $p=0,05$; Şekil 2). 2020 yılı mortalite oranlarının varyans değişiminin %19'unu D vitamini açıklamaktadır. 2021 yılı ortalama D vitamini değerleri ile vaka sayıları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r:-0,29$; $p=0,21$; Şekil 3). 2021 yılı ortalama D vitamini değerleri ile mortalite oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r:-0,38$; $p=0,09$; Şekil 4).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyanın yıl boyu güneş alan bölgeleri de dahil olmak üzere birçok ülkede D vitamini eksikliğinin pandemi düzeyinde yaygın olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (15,16).

D vitamini miktarındaki düşüşle birlikte ortaya çıkan D vitamini eksikliği, immünomodülatör etkinin azalması anlamına geldiğinden birçok hastalığa kapı aralamaktadır. Kış aylarında artan bronşiyolit ve influenza vakaları D vitamini eksikliğine bağlı olarak gelişen solunum hastalıklarıdır (2). 5000'den fazla denekle yapılan bir çalışmada D vitamini takviyesinin solunum yolu enfeksiyonu riskini büyük ölçüde azalttığı bildirilmiştir (17). D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilen enfeksiyonlardan olan COVID-19 vakaları ilk kez 2019 yılında ortaya çıkmış ve havanın en soğuk olduğu kış aylarında en yüksek vaka sayıları kaydedilmiştir. COVID-19'un risk gruplarının D vitamini eksikliğiyle bağlantılı risk grupları da oluşu ve kış aylarında güneşten mahrum kalınmasına bağlı olarak ortaya çıkan D vitamini düzeylerinin düşük olduğu aylarda vaka sayılarındaki artış, D vitamini yetersizliği ve COVID-19 enfeksiyonu arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Son dönemde yapılan araştırmalar da bu hipotezi doğrular niteliktedir (8,13). Biz de çalışmamızda 20 Avrupa ülkesinin (İzlanda, Norveç, İsveç, Finlandiya, Danimarka, İngiltere, İrlanda, Hollanda, Belçika, Almanya, Fransa, İsviçre, İtalya, İspanya, Estonya, Çekya, Slovakya, Macaristan, Türkiye ve Portekiz) ortalama D vitamini düzeylerini ile her ülkedeki bir milyon nüfus başına düşen COVID-19 vaka ve mortalite oranları arasındaki ilişkiyi inceledik ve 2020 yılına ait DSÖ verilerine göre COVID-19 mortalite oranları ile D vitamini düzeyleri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki olduğunu belirledik. Fakat D vitamini düzeyleri ve 2020 ve 2021 yılına ait COVID-19 vaka sayıları arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

COVID-19 vakaları incelendiğinde, kronik solunum yolu hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve diyabet gibi kronik rahatsızlıklara sahip kişilerin virüsten çok daha fazla etkilendiğini ve bu vakaların %6-10 gibi bir oranla ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Aynı zamanda serum 25(OH)D düzeyinin bu hastalıkların tedavilerinde etkili olduğu da bil-

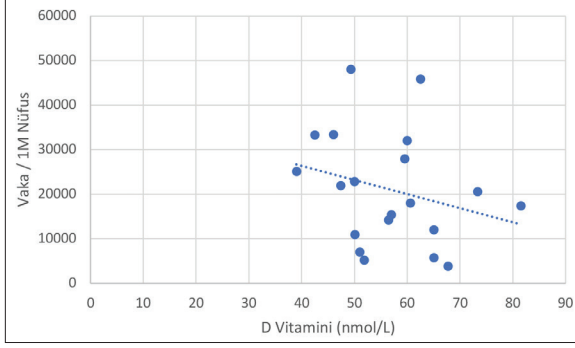
Tablo 1. 20 Avrupa ülkesi popülasyonlarının ortalama D vitamini düzeyleri, 22 Kasım 2020 ve 3 Ocak 2021 tarihlerinde kaydedilen bir milyon nüfus başına düşen COVID-19 vaka ve mortalite oranları. 1M: 1 Milyon

Ülkeler	D vitamini (nmol/L) ^a	22.11.2020 ^b		3.01.2021 ^b		Kaynaklar
		Vaka/1M Nüfus	Mortalite/1M Nüfus	Vaka/1M Nüfus	Mortalite/1M Nüfus	
İzlanda	57	15.441	76	16.862	85	Cashman ve ark., 2016
Norveç	65	5.799	56	8.905	80	Cashman ve ark., 2016
İsveç	73,3	20.625	634	43.308	864	Melhus ve ark., 2010 Buchebner ve ark., 2014
Finlandiya	67,7	3.829	68	6.517	101	Cashman ve ark., 2015 Jaaskelainen ve ark., 2017
Danimarka	65	12.022	135	28.925	232	Cashman ve ark., 2015
İngiltere	47,4	21.998	805	38.296	1098	Cashman ve ark., 2016
İrlanda	56,4	14.205	409	19.629	456	Carson ve ark., 2015 Cashman ve ark., 2013
Hollanda	59,5	27.936	517	47.489	675	Cashman ve ark., 2016
Belçika	49,3	48.044	1339	56.085	1699	Hoge ve ark., 2015
Almanya	50,1	10.960	167	21.074	409	Cashman ve ark., 2016
Fransa	60	32.009	738	39.819	989	Souberbielle ve ark., 2016
İsviçre	46	33.448	412	52.004	814	Burnand ve ark., 1992 Krieg ve ark., 1998 Theiler ve ark. 1999
İtalya	50	22.833	815	35.414	1240	Bettica ve ark., 1999 Isaia ve ark., 2003
İspanya	42,5	33.296	912	40.499	1079	Ali, 2020
Estonya	51	7.067	66	21.960	184	Pludowski ve ark., 2014 Kull ve ark., 2009
Çekya	62,5	45.826	663	69.149	1117	Mayer ve ark., 2012
Slovakya	81,5	17.447	118	34.336	424	Pludowski ve ark., 2014
Macaristan	60,6	18.076	393	33.953	1023	Bhattoa ve ark., 2004
Türkiye	51,8	5.227	145	16.809	252	Hekimsoy ve ark., 2010 Büyüksulu ve ark., 2014 Parlak ve ark., 2015 Karagüzel, 2014
Portekiz	39	25.103	375	41.569	691	Ali, 2020

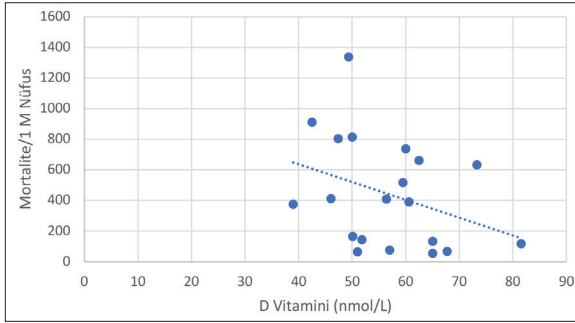
^a Ortalama D vitamini düzeyleri için; Lips ve ark., (2019), ^b Dünya Sağlık Örgütü'nün COVID-19 vaka verileri, M: Milyon.

Tablo 2: 20 Ülkenin ortalama D vitamini düzeylerinin (nmol/L) 2020 ve 2021 yıllarında kaydedilen COVID-19 vaka/1M nüfus ve mortalite/1M nüfus oranları arasındaki korelasyon.

Yıl	Değişken	Spearman's rho	Ortalama D vitamini
2020	Vaka	r	-0,40
		p	0,08
	Mortalite	r	-0,44
		p	0,05
2021	Vaka	r	-0,29
		p	0,21
	Mortalite	r	-0,38
		p	0,09



Şekil 1. 20 Avrupa Ülkesinin D vitamini (nmol/L) düzeyleri ile DSÖ verilerine göre 2020 yılında kaydedilen COVID-19 vaka/1M nüfus arasındaki korelasyon



Şekil 2. 20 Avrupa Ülkesinin D vitamini (nmol/L) düzeyleri ile DSÖ verilerine göre 2020 yılında kaydedilen COVID-19 mortalite/1M nüfus oranları arasındaki korelasyon

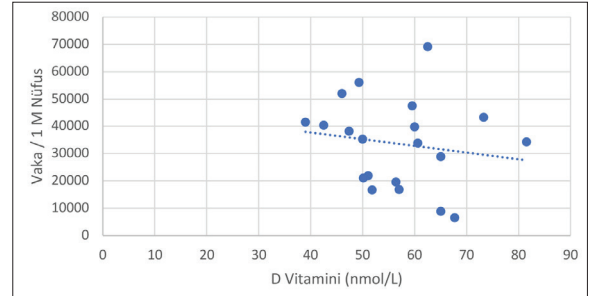
dirilmiştir (13). Bu faktörler göz önünde tutulduğunda COVID-19 enfeksiyonu ve D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişkinin varlığı kaçınılmazdır.

COVID-19'un henüz bilinen kesin bir tedavisi olmadığından, bu hastalıkla başa çıkmak için en etkili yol immün sistemin güçlendirilmesini sağlayacak takviyelerdir (18). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, D vitamininin T lenfositlerini uyararak bağışıklığı güçlendirdiği ve virüsün sebep olduğu sitokin fırtınasını hafifleterek COVID-19 enfeksiyonuna bağlı vaka sayılarını ve mortalite riskini azalttığı bildirilmiştir (8).

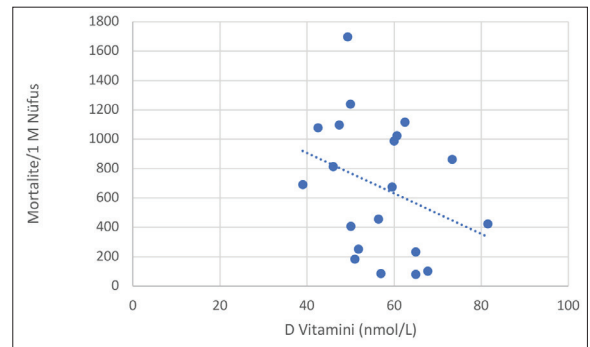
Toplamda 40 ülkenin D vitamini düzeylerini içeren bir çalışmada, özellikle birkaç ülkenin D vitamini eksikliği bakımından riskli olduğu gözükmemektedir (14). Çok sayıda ülkenin D vitamini değerlerini ve SARS-CoV-2 virüsü vaka verilerini inceleyerek aralarındaki bağlantıyı açıklayan bir çalışmada, D vitamini seviyesi düşük olan İtalya, İngiltere gibi ülkelerin COVID-19 vaka ve mortalite oranlarının çok daha fazla olduğu ve D vitamini takviyesini gıdalara ekleyen Fin-

landiya, Norveç gibi ülkelerin ise bu çalışma sonucu çok daha düşük vaka ve mortalite oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (19,20). Şekil 5'te bazı ülkelerin ortalama D vitamini düzeyleri ve toplam COVID-19 vaka sayıları gösterilmiştir.

Güney Asya'da 212 COVID-19 vakasının incelendiği bir çalışmada, D vitamini eksikliği ile bu vakaların kötü klinik sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (7). Vitamin eksikliğinin artmasıyla hastalığın şiddetinin de doğru orantılı arttığı ortaya konmuştur. Belçika'da yapılmış bir çalışmada ise 186 COVID-19 vakası ve 2717 normal birey analiz edilmiş, bunun sonucunda ise pozitif vakalarda D vitamininin kontrol grubuna kıyasla çok daha düşük olduğu ifade edilmiştir (21). Biz de çalışmamızda literatüre benzer şekilde genel popülasyonlarında D vitamini düzeyleri düşük olduğu belirlenen ülkelere Portekiz, İspanya, İsviçre ve İngiltere'de COVID-19 vaka ve mortalite oranlarının diğer Avrupa ülkelerine kıyasla yüksek olduğunu belirledik.



Şekil 3. 20 Avrupa Ülkesinin D vitamini (nmol/L) düzeyleri ile DSÖ verilerine göre 2021 yılında kaydedilen COVID-19 vaka/1M nüfus oranları arasındaki korelasyon

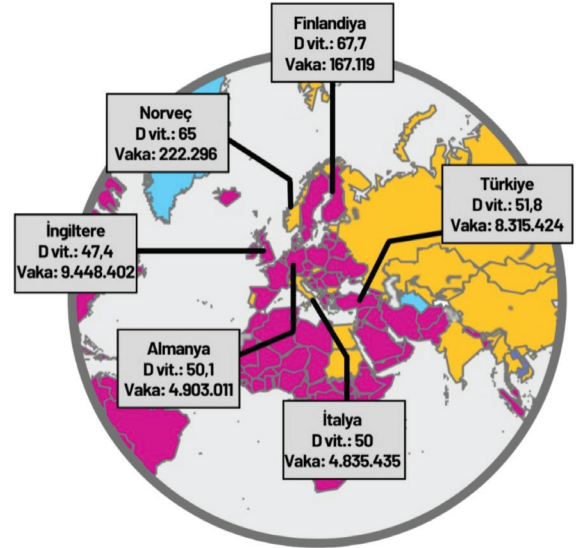


Şekil 4. 20 Avrupa Ülkesinin D vitamini (nmol/L) düzeyleri ile DSÖ verilerine göre 2021 yılında kaydedilen COVID-19 mortalite/1M nüfus oranları arasındaki korelasyon

D vitamininin akut solunum yolu sıkıntılarında etkili bir element oluşu doğrudan doğruya solunum yolunu hedef alan SARS-CoV-2 virüsüne karşı D vitamini replasmanının faydalı olabileceğini düşündürmektedir (2,13). D vitamininin akut solunum yolu rahatsızlıklarından koruduğu Martineu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur (22). D vitamini içeren kombine bir tedavinin uygulandığı hastaların daha az oksijen tedavisine ihtiyaç duyduklarını açıklamıştır, bu da COVID-19 enfeksiyonuna karşı D vitamin takviyesini destekler nitelikte bir sonuçtur (23).

D vitamini eksikliği olan bireylerde COVID-19'un görülme sıklığı ve şiddetinin arttığını rapor eden birçok çalışma bulunmaktadır (13,24). Ilie ve ark. 20 ülkeye ait bir milyon nüfus başına düşen COVID-19 vaka ve enfeksiyona bağlı ölüm verilerini kullanarak yürüttüğü bir çalışmada, elde edilen negatif yönde korelasyon, D vitamini eksikliğinin bu vakalar üzerinde doğru orantılı bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur (24). Araştırmacılar, D vitamininin muhtemel etkisinin COVID-19'un zararlı etkilerini daha aza indirmek olduğunu bildirmiştir. Ardından bu çalışmaya benzer şekilde Nurshad Ali tarafından hazırlanmış bir çalışmada, ek bir tarihte belirlenen veriler analize dahil edilmiş ve D vitamini ile COVID-19 enfeksiyonu arasında negatif bir ilişkinin varlığını daha da güçlendirmiştir, ancak Al'nin yaptığı çalışmada D vitamini ve mortalite korelasyonu anlamlı bulunmamıştır (13). Tersine biz mevcut çalışmamızda 20 Avrupa ülkesinin iki farklı tarihteki verilerini inceledik ve özellikle 2020 yılına ait COVID-19 enfeksiyonuna bağlı mortalite ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptadık ve mortalite varyans değişimlerinin %19'unun D vitamini düzeyleri ile açıklanabileceğini belirledik. Elde edilen bu sonuç Ilie ve ark., tarafından yapılan çalışmayı desteklemektedir.

Sonuçlarımız yukarıdaki literatür bilgilerinin ışığında, her ne kadar D vitamini eksikliği ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi ortaya koysa da COVID-19 vakalarının şiddetini açıklamada D vitamininin yeterli olmadığını, hastalıklar ve etnik köken gibi diğer faktörlerin de bu değerlendirmede önemli olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (25). Yaptığımız bu çalışmada bir milyon nüfus başına düşen COVID-19 vaka sayıları ve D vitamini seviyeleri arasında anlamlı bir



Şekil 5. Türkiye, Finlandiya, Norveç, İngiltere, Almanya ve İtalya ülkelerinde ortalama D vitamini düzeyleri (nmol/L) ve 11 Kasım 2021 tarihinde kaydedilmiş total COVID-19 vaka sayıları. D vitamini verileri Lips ve ark., 2019 yayımından ve total COVID-19 vaka sayıları <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Erişim tarihi: 11.11.2021) sitesinden alınmıştır.

korelasyon elde edilememiş olması bütün klinik tabloların sadece D vitamini metabolizmasına bağlı olmayacağını göstermektedir. Çalışmamızda sadece 20 Avrupa ülkesinin verilerinin kullanılması ve sadece iki tarihin baz alınması, doğrudan D vitamini eksikliği olan hasta verilerinin mevcut olmayışı, hasta olmayan bir kontrol grubunun olmayışı ve COVID-19 şiddeti, prognozu ve tedavisi sonuçlarıyla D vitamini metabolizmasının ilişkilendirilmemiş olması çalışmanın limitasyonlarıdır.

Sonuç olarak, COVID-19 enfeksiyonunun henüz belirlenmiş bir tedavisi olmamasından ötürü hastalığın yönetiminde en doğru tercihin immün sistemi güçlendirmek ve olası ek enfeksiyonlara karşı koruma sağlamaktır. Mevcut verilerimiz göstermektedir ki akut solunum yolu enfeksiyonları ve viral enfeksiyonlarda etkili olan D vitamini, bu korunma yolları içinde sayılabilecek oldukça etkili bir takviyedir. Ancak tek başına tedavi başarısını belirleyememektedir ve yaş, cinsiyet, etnik köken, komorbidite ve benzeri diğer faktörlerle beraber değerlendirilmelidir. D vitamini yetersizliği en iyi ihtimalle, COVID-19'un sonucunu belirlemede rol oynayan birçok faktörden yalnızca biri olduğunu, ancak güvenli ve düşük maliyetli bir takviye şekli olmasından ötürü klinik faydası olabileceği geniş

kapsamlı ileri çalışmalarla desteklenmelidir. D vitamini immünomodülatör özelliğine dayanarak COVID-19 enfeksiyonunda tedavi edici olduğunu gösteren tutarlı ve güvenilir klinik verilere ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Çakmak H, Yüksek YN, Tütüncü T, Küçük, EÖ, Turhan T, Berker D, Kahveci R. D vitamini testinin akılcı kullanımı: Test mi? Ya da tedavi mi? *Turk J Clin Lab*. 2018;10(2):168-78.
2. Çalışkan Özçelik D, Koçer H, Kasım İ, Şencan İ, Kahveci R, Özkara A. D vitamini. *Turkish Medical Journal*. 2012;6(2):62-7.
3. Zacharioudaki M, Messaritakis I, Galanakis E. Vitamin D receptor, vitamin D binding protein and CYP27B1 single nucleotide polymorphisms and susceptibility to viral infections in infants. *Sci Rep*. 2021;11(1):13835.
4. Alebrahim-Dehkordi E, Deravi N, Yaghoobpoor S, Hooshyar D, Rafieian-Kopaei M. The roles of vitamin D in increasing the body's immunity and reducing injuries due to viral infections: With an emphasis on its possible role in SARS-CoV-2 (COVID-19). *Curr Pharm Des*. 2021;27(44):4452-63.
5. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*. 2019;29(2):e2032.
6. Yalaki Z, Taşar MA, Öney H, Uslu Gökçeoğlu A. Akut bronşiyolit enfeksiyonu olan çocuklarda viral etkenler ile D vitamini düzeyinin karşılaştırılması. *Çocuk Enfeksiyon Derg / J Pediatr Inf*. 2019;13(1):14-9.
7. Alipio, M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). SSRN 3571484 [Preprint] 2020 [cited 2021 July 8].
8. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988.
9. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
10. Til A. Yeni Koronavirüs hastalığı Hakkında bilinmesi gerekenler. *Ayrıntı Dergisi*, 2020;8(85):53-7.
11. Coronavirus disease (COVID 19) – World Health Organization [internet]. Who.int. 2021 [cited 2021 July 8]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQjwxJqHBhC4ARIsAChq4atG4Y2ziNE-WuI4rHR2eipAT0xBFYH_y6dLzNWbTO-6KQI3ufAWv8MaAsYwEALw_wcB
12. Dawson-Hughes B. Role of vitamin D in COVID-19: active or passive? *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 7:505
13. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 2020;13(10):1373-80
14. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4):23-54.
15. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Derg.* 2014;20(2):71-4.
16. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*. 2010;340:b5664.
17. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2013;8(6):e65835.
18. Şener A. COVID-19 (SARS Cov-2) Tedavisi. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2020;1(Özel Sayı):97-104.
19. Trovas G, Tournis S. Vitamin D and COVID-19. *Hormones*. 2021;20(1): 207-8.
20. Daneshkhah A, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. The role of vitamin D in suppressing cytokine storm in COVID-19 patients and associated mortality. *MedRxiv*. 2020.04.08.20058578.
21. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics. *medRxiv*. 2020.05.01.20079376.
22. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
23. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020;79-80:111017.

24. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(7):1195-8.
25. Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Bethell MS, et al. Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25(OH)-vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank. *J Public Health (Oxf).* 2020;42(3):451-60.

HIV/AIDS hastalarında yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Evaluation of quality of life in HIV/AIDS patients



Öz

Amaç: Çalışmamızda insan immün yetmezlik virüsü (HIV) / kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS) hastaları ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırılarak yaşam kalitesi skorlarının değerlendirilmesi hedeflendi.

Yöntemler: Çalışmaya Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde takipli 20 HIV/AIDS ve 40 sağlıklı gönüllü olmak üzere 60 kişi dahil edildi. Tüm bireylere yaşam kalitesi değerlendirilmesi amacıyla "short form -36" (SF-36) anketi yapıldı.

Bulgular: HIV/AIDS hastalarının yaş ortalaması 35,9±8,9 ve sağlıklı kontrol grubunun ise 34,5±8 idi. HIV/AIDS grubunun 18'i (%90) erkek 2'si (%10) kadın, ve sağlıklı gönüllülerin 16'sı (%40) erkek, 24'ü (%60) kadın idi. HIV ile enfekte hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi. Kadınların fiziksel yaşam kalitesi açısından daha avantajlı olduğu, genel sağlık durumu değerlendirildiğinde ise erkek cinsiyetin daha avantajlı olduğu saptanmıştır. Evlilerin sadece mental sağlık parametresinin daha yüksek olduğu saptandı.

Sonuç: HIV/AIDS hastaları gibi kronik hastalığı olan hastaların sağlıklı ilişkili yaşam kaliteleri sıklıkla fiziksel, mental ve sosyal alanlara sahip olarak kavramsallaştırılmaktadır ve bağımsızlık, maneviyat ve çevresel faktörlerle önemli ölçüde etkilenebileceği kabul edilmektedir. Fakat çalışmamızda HIV/AIDS hastalarında yaşam kalitesi skorları toplum ile benzer çıkmıştır. Bununla beraber bilinmektedir ki birçok kronik hastalıkta gerekli durumlarda bu hastalar psikiyatri klinikleri tarafından desteklenmelidir. Bu şekilde multidisipliner yaklaşım ile hastaların yaşam kalitelerinin artırılması sağlanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: HIV/AIDS; SF 36; yaşam kalitesi

Abstract

Aim: In our study, it was aimed to evaluate the quality of life scores by comparing human immunodeficiency virus (HIV) / acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients with healthy volunteers.

Methods: Sixty people, including 20 HIV/AIDS and 40 healthy volunteers followed in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic, were included in the study. A "short form-36" (SF-36) questionnaire was administered to all individuals to assess their quality of life.

Results: The mean age of HIV/AIDS patients was 35.9±8.9 years and the healthy control group was 34.5±8 years. In the HIV/AIDS group, 18 (90%) were male, 2 (10%) were female, and 16 (40%) healthy volunteers were male and 24 (60%) female. There was no statistically significant difference between HIV-infected patients and healthy volunteers. It was determined that women were more advantageous in terms of physical quality of life, and when the general health status was evaluated, the male gender was more advantageous. It was determined that only the mental health parameter of married people was higher.

Conclusion: The health-related quality of life of patients with chronic diseases such as HIV/AIDS patients is often conceptualized as having physical, mental, and social domains, and it is accepted that it can be significantly affected by independence, spirituality, and environmental factors. However, in our study, the quality of life scores of HIV/AIDS patients were similar to the population. However, it is known that in many chronic diseases, these patients should be supported by psychiatry clinics when necessary. In this way, the quality of life of patients should be increased with a multidisciplinary approach.

Keywords: HIV/AIDS; quality of life; SF 36

Esma Eroğlu¹, Merve Sefa Sayar²

¹ Konya Meram Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

² Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Geliş/Received : 25.11.2021

Kabul/Accepted: 23.12.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.1028186

Yazışma yazarı/Corresponding author

Esma Eroğlu

Konya Meram Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Konya, Türkiye

E-posta: esmagulesen@hotmail.com

ORCID

Esma Eroğlu: 0000-0002-0181-6023

Merve Sefa Sayar: 0000-0002-0436-4122

GİRİŞ

Dünya genelinde yaklaşık 30-40 milyon kişinin İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile yaşadığı ve aynı zamanda hastalığın toplamda 25 milyondan fazla insanın ölümüne neden olduğu bilinmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından geliştirilen gözden geçirilmiş kapsamlı anti-retroviral tedavi (ART) kılavuzları; HIV ile enfekte kişilerde viral yükü azaltmayı, immün fonksiyonları iyileştirmeyi, AIDS'e ilerleyişi durdurmaya, HIV ile ilişkili morbiditeyi azaltmayı, beklenen yaşam süresini uzatarak yaşam kalitesinde iyileştirmeyi amaçlamaktadır (2-5). Tedavi ilişkili yan etkiler hasta uyumunu ve yaşam kalitesini etkileyebilmektedir (6). Hastalığın tedavisinde büyük ilerlemeler sağlanmasına rağmen; tedaviye uyumu etkileyebilen psikolojik faktörlerin de göz ardı edilmemesi gerekmektedir (7). HIV ile enfekte kişiler için sistematik olarak bütünleştirilmiş davranışsal veya sosyal müdahaleler, sağlık hizmetlerine erişimi iyileştirmeye, bulaşma riskini azaltmaya ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabilir. HIV ile enfekte kişilerin yaşam kalitesini iyileştirmek için dünya çapında çeşitli müdahaleler geliştirilmiştir. Çevresel, sosyal, yapısal ve kişisel faktörler de yaşam kalitesini etkileyebilir. Yaşam kalitesi kavramı, "bireyin, içinde yaşadığı kültür ve değerler sistemi bağlamında, amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleriyle ilgili olarak yaşamdaki konumunu algılamasıdır" (8). Yaşam kalitesi, farklı başa çıkma mekanizmaları, kendi kendine yeterlilik, sosyal, psikolojik, yapısal ve çevresel düzenlemeler yoluyla iyileştirilebilir (9-11). Rutin sağlık hizmetlerine ek olarak HIV ile enfekte kişilerin desteklenmesi, yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabilir. Davranışsal veya sosyal müdahaleler, bireyin psikolojik ve sosyal özelliklerini değiştiren farklı teorilere dayalı olarak geliştirilmektedir (12). Davranışsal veya sosyal müdahaleler, HIV bulaşmış kişilerin yalnızlığını, olumsuz duygularını ve stresini azaltmaya yardımcı olacak deneyimlerin gruplar arasında paylaşılmasına olanak tanır (13). Motivasyon, sosyal ve psikolojik destek, sağlık hizmetlerine erişim, yaşam kalitelerini ve damgalanma ile başa çıkma becerilerini geliştirmek için HIV ile enfekte topluluklar arasında yetkilendirmeyi ve sosyal desteği artırır (14,15). Yaşam kalitesi, bireyin sağlık durumunun ve tedavilerin etkinliğinin ölçümünde önemli bir sonuç değerlendirmedir fakat

birçok bireyde farklı şeyler ifade eden bir durum olduğundan tanımlamada güçlük çekilmektedir. Sadece hastalık olmaması değil, tam bir fiziksel, mental ve sosyal iyilik halidir. Günümüzde yaşam kalitesini değerlendirmekte kullanılan çok sayıda ölçek geliştirilmiş durumdadır. Bu ölçekler genellikle yaşam kalitesini; fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, ruh sağlığı gibi farklı boyutlara ayırarak değerlendirmektedir. Günümüzde kullanılan ölçekler yaşam kalitesini sağlıklı kişilerde, belirli sağlık sorunları olan kişilerde, belirli yaş gruplarına özel ya da toplumun genelinde ölçebilmektedir (16). Çalışmamızda HIV/AIDS hastalarının yaşam kalitesini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde HIV nedeni ile düzenli olarak takip ve tedavi edilen 20 HIV/AIDS ve 40 sağlıklı gönüllü olmak üzere 60 kişi dahil edildi. Anket cevaplarını etkileyebileceği düşünülen kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. HIV/AIDS hastalarının tümü anti-retroviral tedavi alıyordu. Etik kurul onayı S.B.Ü. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 15.11.2018 tarihinde 2017/16 karar numarası ile alındı. Hasta görüşmeleri poliklinik dışında ayrı bir odada sorumlu hekimler tarafından yapıldı. Hastalar ve sağlıklı gönüllülerden ankete katılım için "bilgilendirilmiş onam formu" alındı. Çalışmanın amacı ve kişisel bilgilerinin gizliliği açıklandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hal bilgileri kaydedildi. Hastalar ve sağlıklı gönüllülere yaşam kalitesi değerlendirilmesi amacıyla 36 maddeden oluşan "short form-36" (SF-36) yaşam kalitesi ölçeği dolduruldu.

Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesini değerlendirebilmek amacıyla Koçyiğit ve ark. tarafından ülkemiz için geçerlilik çalışması yapılmış olan SF-36 yaşam kalitesi ölçeği uygulandı (16). SF-36 Yaşam Kalitesi fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, emosyonel rol kısıtlanması, vücut ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, vitalite, genel sağlık olmak üzere sekiz alt gruptan oluşmaktadır ve toplam 36 soru içermektedir (17). Her bir grup için 0-100 arasında skorlama yapılmaktadır. En düşük puan, en

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik verileri

	Sağlıklı gönüllü, n (%)	HIV/AIDS, n (%)
Cinsiyet		
Erkek	16 (40)	18 (90)
Kadın	24 (60)	2 (10)
Eğitim durumu		
Okuryazar değil	-	3 (15)
Okuryazar	9 (22.5)	8 (40)
İlkokul	4 (10)	3 (15)
Ortaokul	1 (2,5)	4 (20)
Lise	6 (15)	1 (5)
Üniversite	20 (50)	1 (5)
Medeni durum		
Evli	37 (92.5)	15 (75)
Bekar	3 (7.5)	5 (25)

HIV/AIDS: Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immunodeficiency Syndrome

n: Olgu sayısı

Tablo 2. Sağlıklı gönüllüler ile HIV/AIDS hastalarının SF-36 puanlarının karşılaştırılması

SF 36	Sağlıklı gönüllü	HIV/AIDS	p
Genel sağlık	63,5±18,7	50,8±30,1	0,074
Fiziksel fonksiyon	87,9±17,5	88,0±21,6	0,364
Fiziksel rol güçlüğü	81,0±29,9	65,0±41,7	0,150
Emosyonel rol fonksiyon	65,6±35,9	64,9±41,2	0,973
Sosyal fonksiyon	72,2±25,5	73,0±29,9	0,731
Ağrı	74,6±23,4	76,0±25,2	0,733
Vitalite	55,0±19,4	57,8±30,5	0,405
Mental sağlık	56,8±15,7	58,4±23,9	0,747

Ort±SS: ortalama±standart sapma

SF 36: Short Form 36

HIV/AIDS: Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immunodeficiency Syndrome

p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir

kötü sağlık durumunu ifade etmektedir (16). Değerlendirmede hastaların son dört haftalık durumları göz önünde bulundurulmaktadır. Birçok çalışmada bedensel hastalığı olan kişilerde yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, USA, sürüm 23.0) paket programıyla analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde yüzde dağılımları ve ortalama±standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde χ^2 testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan yaş verisinde iki kategorili değişkenler karşılaştırılırken bağımsız örneklerde t testi, ikiden fazla kategorili değişkenlerde Anova testi kullanıldı. SF 36 puanları normal dağılıma uymadığı için

gruplar arası puan ortalamaları arasındaki farklılıkları tespit etmek için parametrik olmayan testler yapıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

HIV/AIDS hastalarının yaş ortalaması 35,9±8,9 sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması 34,5±8 idi. HIV/AIDS grubunun 18'i (%90) erkek 2'si (%10) kadın, ve sağlıklı gönüllülerin 16'sı (%40) erkek, 24'ü (%60) kadın idi. Eğitim durumu değerlendirildiğinde; sağlıklı gönüllülerde okuryazar 9 (%22.5), ilkokul mezunu 4 (%10), ortaokul mezunu 1(%2.5), lise mezunu 6 (%15) üniversite mezunu 20 (%50), HIV/AIDS hastalarında; okur yazar olmayan 3 (%15), okuryazar 8 (%40), ilkokul mezunu 3 (%15), ortaokul mezunu 4 (%20), lise

Tablo 3. HIV ile enfekte hastaların sosyodemografik özelliklerine göre ortalama SF-36 puanlarının değerlendirilmesi

HIV/AIDS	Genel sağlık	Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol güçlüğü	Emosyonel rol fonksiyon	Sosyal fonksiyon	Ağrı	Vitalite	Mental sağlık
Cinsiyet								
Erkek	55	89,7	72,2	66,6	70	79,9	58,6	59,8
Kadın	12,5	72,5	0	49,5	100	40	50	46
p	0,042	0,095	0,042	0,516	0,126	0,126	0,853	0,589
Eğitim durumu								
Okuryazar değil	26,7	81,7	16,7	33,0	83,3	52,3	43,3	42,7
Okuryazar	66,9	86,9	68,8	62,4	76,4	82,4	63,1	66,5
İlkokul	56,7	86,7	91,7	88,7	79	80,7	68,3	62,7
Ortaokul	42,5	90,0	56,3	58,3	59,3	70,3	51,3	56
Lise	30	100	100	100	62,5	90	55	48
Üniversite	26,00	90,00	90	90	62,5	86	44	66,7
p	0,329	0,228	0,899	0,544	0,993	0,153	0,236	0,142
Medeni durum								
Evli	54,3	89,3	65	64,3	74,1	82,7	63	64,5
Bekar	40	84	65	66,4	69,8	55,8	42,0	40
p	0,349	0,168	0,866	1	0,933	0,053	0,266	0,042

HIV/AIDS: Human İmmünoefeksiyon Virus / Acquired İmmünoefeksiyon Sendromu
p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir

Tablo 4. Sağlıklı gönüllülerin sosyodemografik özelliklerine göre ortalama SF-36 puanlarının değerlendirilmesi

Sağlıklı gönüllüler	Genel sağlık	Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol güçlüğü	Emosyonel rol fonksiyon	Sosyal fonksiyon	Ağrı	Vitalite	Mental sağlık
Cinsiyet								
Erkek	70,3	94,4	84,4	74,8	81,1	78,1	60,9	57,5
Kadın	59	83,5	78,8	59,5	66,2	72,3		56,3
p	0,051	0,09	0,521	0,222	0,051	0,652	0,141	0,774
Eğitim durumu								
Okuryazar değil	-	-	-	-	-	-	-	-
Okuryazar	52,8	79,4	72,2	55,4	57,6	60,1	49,4	54,7
İlkokul	76,3	96,3	81,3	74,8	96,8	92,5	62,5	52
Ortaokul	100	100	100	100	100	100	100	60
Lise	63,9	89	83,3	66,4	72,4	75,9	54,	58,2
Üniversite	73,9	98	73,3	76,4	92,4	85,9	64,8	56,2
p	0,037	0,418	0,777	0,646	0,038	0,048	0,259	0,894
Medeni durum								
Evli	63,9	88,8	81,5	67,4	72,7	74,6	55,2	57,3
Bekar	58,3	76,7	75	44	66,3	74,7	51,7	50,7
p	0,557	0,211	0,524	0,273	0,734	0,771	0,771	0,524

p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir

mezunu 1 (%5) üniversite mezunu 1 (%5) idi. Sağlıklı gönüllülerin 37'si (%92.5) evli, 3'ü bekar, HIV/AIDS hastalarının 15'i (%75) evli 5'i (%25) bekar idi (Tablo 1).

HIV/AIDS ve sağlıklı kontrol grubunun SF-36 formunda bulunan sorulara aldığımız cevaplar doğrultusunda fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyo-

nel rol güçlüğü, ağrı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, vitalite ve genel sağlık skorları elde edildi. Çalışma gruplarının SF-36 skorlarının değerlendirilmesi yapılmıştır ve hiçbir kategoride istatistiksel olarak 2 grup arasında fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Çalışma HIV/AIDS ve sağlıklı kontrol grubunun SF-36 formunda bulunan sorulara aldığımız cevaplar

doğrultusunda fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, ağrı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, vitalite ve genel sağlık skorları sosyodemografik özelliklere göre karşılaştırıldı (Tablo 3, Tablo 4).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik hastalığı bulunan hastalar genel olarak normal popülasyondan daha düşük yaşam kalitesine sahip olmaktadır (18). Yıllara göre artan vaka sayısı değerlendirildiğinde; HIV/AIDS Türkiye için önem kazanmıştır. HIV/AIDS günümüzde kullanılan tedaviler ile kronik hastalıklar arasında sayılmaktadır (19). HIV ile enfekte kişilere yönelik verilen sosyal ve davranışsal destekler, ART ile birlikte yaşam kalitesini artırabilmektedir. Destek kapsamında, hali hazırda mevcut klinik hizmetlerin geliştirilmesi, güvenilir ve sürdürülebilir sevk ve takip ağlarının kurulması yoluyla geliştirilebilir. Güvenilir ağ oluşturma, HIV bulaşmış kişilere yönelik motivasyonel ve duygusal desteği artırabilir. HIV ile enfekte kişiler için sosyal ve davranışsal alanlarda hizmetlerin sunulması hala zorluklar içermektedir (20). Karacaer ve arkadaşlarının 224 HIV/AIDS hastasında yaşam kalitesini irdeledikleri çalışmalarında; fiziksel olarak rollerde engellenme ve duygusal olarak rollerde engellenme alt boyutlarında en yüksek puanlar elde edilirken; enerji alt boyutunda puanların en düşük düzeyde olduğunu saptamışlardır (19). Çalışmamızda HIV ile enfekte hastalarda değerlendirilen skorlamada hiçbir parametrede, sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi. Hikasa ve arkadaşlarının HIV ile enfekte hasta ile sağlıklı gönüllüleri karşılaştırdıkları çalışmalarında; fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı, genel sağlık algısı, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol kısıtlılığı ve mental sağlık skorları önemli ölçüde normal verilerden düşük olup; fiziksel fonksiyon ve ağrı skorları ise önemli ölçüde normal verilerden yüksek olduğunu saptamışlardır. Özet puanlarla ilgili olarak; fiziksel komponent skoru önemli ölçüde yüksek saptanırken ve mental komponent skoru ve rol/sosyal komponent skoru önemli ölçüde düşük olduğunu görmüşlerdir (21). Cinsiyetin, yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Erkeklerin tüm kategorilerde yaşam kalitesinin daha yüksek olduğunu saptayan çalışmaların yanı sıra (22,23), kadın olmanın men-

tal skorlamada (24) veya fiziksel yaşam skorlamasında daha iyi yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu gösteren (25) ya da tüm kategorilerde cinsiyetler arasında farkın gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (26). Ledo ve arkadaşlarının HIV ile enfekte hastaların yaşam kalitesini değerlendirdiği çalışmalarında; erkek cinsiyette daha yüksek skorlama olduğunu; ayrıca fiziksel fonksiyon, vitalite, ağrı ve mental sağlık parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek skorlandığını bildirmişlerdir (27). Bizim çalışmamızda da kadınların fiziksel yaşam kalitesi açısından daha avantajlı olduğu, genel sağlık durumu değerlendirildiğinde ise erkek cinsiyetin daha avantajlı olduğu saptanmıştır. Eğitim seviyesinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda da farklı sonuçlarda gözlenmiştir. Lifson ve arkadaşlarının çalışmasında yaşam kalitesi, eğitim düzeyinin düşük olduğu HIV/AIDS hastalarında fiziksel yaşam kalitesinin düşük puanlandığını göstermiştir (23). Buna ek olarak, Karacaer ve arkadaşlarının çalışmasında eğitim düzeyi arttıkça fiziksel ve mental olarak yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir (19). Briongos Figuero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise eğitim düzeyi yaşam kalitesi üzerinde herhangi bir farklılık oluşturmamıştır (25). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde eğitim düzeyine göre yaşam kalitesinde hiçbir kategoride fark saptanmamıştır. Yaşam kalitesi üzerine medeni durumun etkisi değerlendirildiğinde farklı skorlamaların saptandığı görülmüştür. Akinboro ve arkadaşlarının çalışmasında medeni durumun sosyal fonksiyon kategorisinde yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır (26). Sun ve arkadaşlarının çalışmasında bekarların fiziksel ve mental fonksiyon skorlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (28). Bizim verilerimiz ise evlilerin sadece mental sağlık parametresinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda karşılaştırılan HIV / AIDS ve kontrol grubunun, yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikler açısından benzer özelliklerde belirlenememiş olması ve bu durumun yaşam kalitesini belirlemede bazı skorlamalar üzerindeki etkileri çalışmamızın kısıtlılığı olarak kabul edilmektedir.

Sonuç olarak HIV/AIDS hastaları gibi kronik hastalığı olan hastaların sağlık ilişkili yaşam kaliteleri sıklıkla fiziksel, mental ve sosyal alanlar ölçü alınarak kavramsallaştırılmakta ve önemli ölçüde etkilenebileceği kabul edilmektedir. Çalışmamızda HIV/AIDS

hastalarında yaşam kalitesi skorları toplum ile benzer çıkmıştır. Bununla beraber bilinmektedir ki birçok kronik hastalıkta gerekli durumlarda bu hastalar psikiyatri klinikleri tarafından desteklenmelidir. Bu şekilde multidisipliner yaklaşım ile hastaların yaşam kalitelerinde artırılması sağlanmalıdır.

Teşekkür

Çalışma için veri toplamada yardımcı olan tıbbi sekreterler Şerife İbali ve Taha Tarcan'a teşekkürlerimizi sunarız.

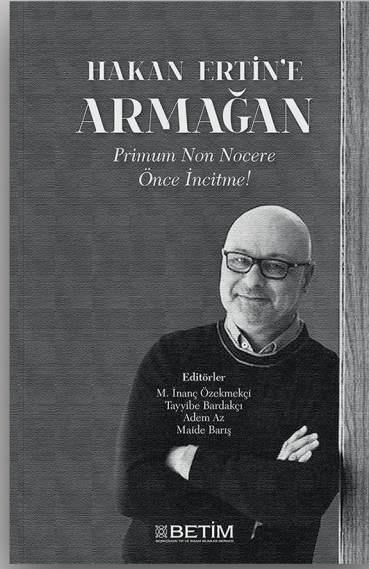
Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

- Reitz MS, Gallo RC. Human immunodeficiency viruses In: Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2020;169:2202-12.
- World Health Organization. HIV/AIDS, Data and statistics [Internet]. Geneva: WHO [cited 2021 Nov 20]. Available from: <http://www.who.int/hiv/data/en/>.
- Bakiono F, Guiguimé PW, Sanou M, Ouédraogo L, Robert A. Quality of life in persons living with HIV in Burkina Faso: a follow-up over 12 months. *BMC Public Health*. 2015;15:1119.
- Braitstein P, Brinkhof M, Dabis F, Schechter M, Boule A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet*. 2006;367:817-24.
- Fauci AS, Marston HD. Achieving an AIDS-free world: science and implementation. *Cell*. 2013;155:733-4.
- Mills EJ, Lester R, Ford N. Promoting long term adherence to antiretroviral treatment. *BMJ*. 2012;344:e4173.
- UNAIDS. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 90-90-90 an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014:2684.
- Langebeek N, Gisolf EH, Reiss P, Vervoort SC, Thóra B, Richter C, et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (cART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:142.
- Brown JL, Venable PA. Cognitive-behavioral stress management interventions for persons living with HIV: a review and critique of the literature. *Ann Behav Med*. 2008;35:26-40.
- Fisher JD, Smith L. Secondary prevention of HIV infection: the current state of prevention for positives. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(4):279-87.
- Rotheram-Borus MJ, Stein JA, Jiraphongsa C, Khumtong S, Lee S-J, Li L. Benefits of family and social relationships for Thai parents living with HIV. *Prev Sci*. 2010;11:298-307.
- Albarracín D, Gillette JC, Earl AN, Glasman LR, Durrantini MR, Ho M-H. A test of major assumptions about behavior change: a comprehensive look at the effects of passive and active HIV-prevention interventions since the beginning of the epidemic. *Psychol Bull*. 2005;131(6):856-97.
- Walker J. Rural women with HIV and AIDS: perceptions of service accessibility, psychosocial, and mental health counseling needs. *J Ment Health Couns*. 2002;24(4):299-316.
- Wouters E, Van Damme W, van Rensburg D, Masquillier C, Meulemans H. Impact of community-based support services on antiretroviral treatment programme delivery and outcomes in resource-limited countries: a synthetic review. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:194.
- Qiao S, Li X, Stanton B. Social support and HIV-related risk behaviors: a systematic review of the global literature. *AIDS Behav*. 2014;18:419-41.
- Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Memiş AK. Kısa Form 36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12(2):102-6.
- Boylu AA, Paçacıoğlu B. Yaşam Kalitesi ve Göstergeleri. *Journal of Academic Researches and Studies* 2016;8(15):137-44.
- Megari K. Quality of life in chronic disease patients. *Health Psychol Res*. 2013;1(3):27.
- Karacaer Z, Altındiş S, Gencer S, Gümüşer F, Erol S, Özkan H, et al. İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü İnfeksiyonu Olan Kişilerin Yaşam Kalitesi: Kesitsel Çalışma. *Klimik Dergisi* 2019;32(2):154-60.
- Bhatta DN, Liabsuetrakul T, McNeil EB. Social and behavioral interventions for improving quality of life of HIV infected people receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):80.
- Hikasa S, Shimabukuro S, Hideta K, Kuroda N, Higasa S, Sawada A, et al. Quality of life of people living with HIV compared with that of the general population in Japan. *J Infect Chemother*. 2017;(23) 698-702.
- Tesfay A, Gebremariam A, Gerbaba M, Abrha H. Gen-

- der differences in health related quality of life among people living with HIV on highly active antiretroviral therapy in Mekelle Town, Northern Ethiopia. *Biomed Res Int.* 2015;2015:516369.
23. Lifson AR, Grandits G, Gardner EM, Wolff MJ, Pulik P, Williams I et al. Quality of life assessment among HIV-positive persons entering the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med.* 2015;16(Suppl. 1):88-96.
 24. Ruiz Perez I, Rodriguez Baño J, Lopez Ruz MA, del Arco Jimenez A, Causse Prados M, Pasquau Liaño J et al. Health-related quality of life of patients with HIV: Impact of sociodemographic, clinical and psychosocial factors. *Qual Life Res.* 2005; 14(5): 1301-10.
 25. Briongos Figuero LS, Bachiller Luque P, Palacios Martín T, González Sagrado M, Eiros Bouza JM. Assessment of factors influencing health-related quality of life in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2011;12(1):22-30.
 26. Akinboro AO, Akinyemi SO, Olaitan PB, Raji AA, Popoola AA, Awoyemi OR et al. Quality of life of Nigerians living with human immunodeficiency virus. *Pan Afr Med J.* 2014;18:234.
 27. Ledo AP, Rodriguez-Prieto I, Lins L, Gomes Neto M, Brites C. Association Between Health-Related Quality of Life and Physical Functioning in Antiretroviral-Native HIV-Infected Patients. *The Open AIDS Journal.* 2018;12:119.
 28. Sun W, Wu M, Qu P, Lu C, Wang L. Quality of life of people living with HIV/AIDS under the new epidemic characteristics in China and the associated factors. *PLoS One.* 2013;8(5):64562.



HAKAN ERTİN'E ARMAĞAN

*Primum Non Nocere
Önce İncitme!*

Editörler

M. İnanç Özekmekçi, Tayyibe Bardakçı
Adem Az, Maide Barış

Hakan Ertin, akademide eşine az rastlanır incelikte ve bilgelikte, merhametli, anlayışlı, öğrencisine her zaman vakti olan, yeri geldiğinde yakın bir arkadaş, yeri geldiğinde bir baba, ama her zaman en sevilen hocalardan biri oldu. Türkiye'nin ilk ve halihazırda tek tıpta insan bilimleri merkezi olan Beşikzade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi - BETİM'i kurdu. BETİM'de çok sayıda etkinlik, dersler, çalıştaylar düzenlenmesinde, "tıpta insan bilimleri" ve "biyoetik" alanlarının ülkemizde duyulmasında çok önemli bir rol üstlendi. Öğrencilerine sürekli tıbbın öznesinin olduğu kadar nesnesinin de 'insan' olduğunu vurguladı. Tıbbın ilk kuralı "*primum non nocere*", yani "önce zarar verme" Hakan Hocamızın hem öğrencilerine öğrettiği hem de kendi hayatında titizlikle uyguladığı bir ilkeydi. Ve bu ilkenin maddi boyutu kadar manevi boyutunun da önem taşıdığının bilincindeydi. Hakan Hoca, modern hayatın empoze ettiği kalp kırıp kırmadığını önemsemeyen benmerkezci ve pragmatik tutuma inat, hayatı boyunca, incinse de incitmek için gayret etti. Biz de bu yüzden ona armağan ettiğimiz bu kitapta, hocamızın bu düsturunu bir rehber kabul ederek "önce incitme!" dedik.

BETİM KİTAPLIĞI

Atriyal fibrilasyon hastalarında nabız basıncı indeksinin kardiyembolik olaylar ve mortalite ile ilişkisi



The relationship of pulse pressure index with cardioembolic events and mortality in atrial fibrillation patients

Öz

Amaç: Nabız basınç indeksi (NBİ), nabız basıncının (NB) sistolik kan basıncına oranı ile elde edilir. Arteriyel sertlik ve kardiyovasküler hastalıkların (KVH) değerlendirilmesinde NB ölçümlerine göre daha güvenilir ve daha objektif bilgi verir. Bilindiği üzere atriyal fibrilasyonda (AF) vasküler hastalık mevcudiyeti emboli riskini artırmaktadır. Bu çalışmada, KVH prediktörü olan NBİ değerlerini kullanarak AF hastalarında gelişen kardiyembolik olaylar (KEO) ve/veya mortalite ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışma, Şubat 2019 ile Haziran 2020 arasında prospektif olarak 191 AF hastası alınarak yapıldı. Hastalar; inme, geçici iskemik atak, periferik emboli ve bunlara bağlı ölüm gerçekleşmeyen (Grup-1, n=156) ve gerçekleşen (Grup-2, n=35) şeklinde ikiye ayrıldı.

Bulgular: Grup-2'nin NBİ değerleri Grup-1'e göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi (0,38±0,05 ve 0,41±0,04, p<0,001). Çoklu regresyon analizi sonrası NBİ AF hastalarında KEO açısından bağımsız öngörücü olarak bulundu (Olasılık oranı: 2,82 [%95 Güven Aralığı: 1,68-4,71], p<0,001). Ayrıca, yapılan ROC analizinde NBİ, NB'ye göre KEO tahmin etmede daha güçlü bir parametre olarak saptandı (sırasıyla, eğri altındaki alan [AUC]=0,734 ve AUC=0,661).

Sonuç: AF hastalarında NBİ istenmeyen KEO ve buna bağlı ölümleri predikte etmek için kullanılabilir non-invaziv ve ucuz bir fizik muayene bulgusudur.

Anahtar Sözcükler: atriyal fibrilasyon; emboli; nabız basıncı.

Abstract

Aim: Pulse pressure index (PPI) is the ratio of pulse pressure (PP) to systolic blood pressure. PPI measurements yield more reliable and objective data than PP in evaluating arterial stiffness and cardiovascular diseases. It is well known that the presence of vascular disease increases embolism in atrial fibrillation (AF). The present study investigated the relationship between cardioembolic events and mortality with PPI, a predictor of cardiovascular disease, in AF patients.

Methods: This study was conducted prospectively between February 2019 and June 2020 in 191 AF patients. The patients were divided into two groups based on the cardiovascular outcomes' nonpresence (Group 1, n=156) or presence (Group 2, n=35).

Results: PPI values of Group 2 were significantly higher than Group 1 (0.38±0.05 and 0.41±0.04, p<0.001). PPI was also independently associated with cardiovascular outcomes after adjusting for potential covariates (OR = 2.82, 95%CI = 1.68 to 4.71, P < 0.001). Additionally, in the ROC analysis, PPI was more powerful in predicting cardioembolic events than PP (AUC= 0.734 vs. 0.661, respectively).

Conclusion: PPI is a non-invasive and low-cost physical examination finding that may be used to predict undesirable cardioembolic outcomes and related mortality in AF patients.

Keywords: atrial fibrillation; embolism; pulse pressure.

Serhat Karadavut¹,
Murat Çetin¹, İsmail Altıntop²

¹ Kayseri Devlet Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği

² Kayseri Devlet Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Geliş/Received : 17.11.2021

Kabul/Accepted: 02.02.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1024948

Yazışma yazarı/Corresponding author

Serhat Karadavut

Kayseri Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,
38010, Kayseri, Türkiye
E-posta: krdrv@yahoo.com

ORCID

Serhat Karadavut: 0000-0002-9143-890X
Murat Çetin: 0000-0002-3869-4509
İsmail Altıntop: 0000-0001-9043-7369

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), klinik pratikte yönetilen en yaygın aritmidir ve artmış mortalite, inme ve periferik emboli riski ile ilişkilidir (1). Artmış vücut kitle indeksi, KB ve sol atrium boşluk boyutları, yüksek seyreden kalp hızı düzeyleri ve uyku apnesi varlığı gibi birçok faktör AF hastalarında artmış mortalite ile ilişkilidir (2). Günümüzde gelişen birçok tıbbi tedavi yöntemleri ve invaziv prosedürler morbidite ve mortaliteyi azaltmada başarılı olmasına rağmen, AF'li hastalarda erken risk sınıflandırması, daha yoğun bir terapötik yaklaşımdan faydalanabilecek daha yüksek riske sahip hastaları tanımlamak için önemlidir.

Sistolik ve diyastolik KB farkı olan nabız basıncının (NB), yaş ilerledikçe koroner kalp hastalığı, inme ve diğer atardamar hastalıkları ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,4). NB'da 10 mmHg'lık bir artışın, olumsuz koroner olay riskini ve genel KV mortaliteyi sırasıyla %13 ve %20 artırdığı bulunmuştur (5). Safar et al. NB'nın 60 mmHg üzeri değerlerde KVH riskinin güçlü öngörücüsü olduğunu göstermişlerdir (6). Ancak, NB farklı ölçümlerde değişkenlik göstermesi ve dalgalı seyredebilmesi nedeniyle NB/sistolik KB formülüyle hesaplanan nabız basınç indeksinin (NBİ) KV riskleri belirlemede hataları en aza indirerek daha faydalı olacağı gösterilmiştir (7,8). NBİ, 1'e ne kadar yakın ise vasküler kompliyansın o kadar düşük, 0'a ne kadar yakın ise o kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (7).

NB'nın, AF etiyojisinde de önemli rol oynayan KVH ile ilişkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen AF ile ilişkisi bildirilmemiştir. Bu çalışmada, NB'nın AF hastalarında meydana gelen periferik emboli, inme, geçici iskemik atak gibi KE sonlanımlarla ve mortalite ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Şubat 2019 ile Haziran 2020 arasında kliniğimize başvuran 249 persistan AF hastası çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastalar, yapılacak çalışma ile ilgili bilgilendirme yapıp, ayrıntılı onam formu imzalatıldıktan sonra değerlendirilmeye alındı. Ciddi kalp kapak hastalığı olanlar (n=7), ileri evre kalp yetmezliği (n=8), böbrek yetmezliği (n=3), karaciğer yetmezliği (n=1) olanlar, orta-ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar (n=12), mor-

bid obez (n=12) ve malignitesi (n=4) olanlar dâhil edilmedi. Ölen hastaların travma, sepsis, kafa içi kanama gibi ölüm nedeni net olanları (n=11) da dışlandıktan sonra toplam 191 hasta ile çalışma tamamlandı.

Hastaların semptom, özgeçmiş, soy geçmiş, ilaçlar gibi birçok parametreyi içeren detaylı anamnezleri alındı, KV sistem muayeneleri yapıp, elektrokardiyografi ve transtorasik ekokardiyografileri çekildi. Tüm ekokardiyografik incelemeler, yüksek kaliteli bir ultrason makinesi kullanılarak Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre yapıldı (Philips HD 11 XE; Bothell, WA, ABD). Hastalara sol yan yatar pozisyonda parasternal uzun-kısa eksen ve apikal görünümler ile ekokardiyografik incelemeler yapıldı. İki boyutlu ekokardiyografi incelemesinde; ventriküler ve atriyal çaplar, kapak morfolojileri ve patolojileri, duvar hareketleri, erken diyastolik mitral akım hızı (E), erken diyastolik mitral anüler velositesi (e'), pulmoner arter basıncı ve Simpson's metodu ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlendirildi.

Laboratuvar incelemesinde, derin anemi, böbrek ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu açısından tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler kontrol edildi. Daha sonra tüm hastalara ambulatuvar KB takibi yapıldı (PHYSIO-PORT, Medizintechnik, Almanya). Yirmidört saatlik sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basınçları ortalamalarının farkı ile NB hesaplandı. Bulunan sonuç ortalama SKB'ye bölünerek de NBİ bulundu. Sonrasında, 6 ay boyunca her ay çağrılarak embolik sonlanım ve mortalite kontrolü yapıldı.

Kontrollere gelenlerin semptomları sorgulandı ve rutin muayeneleri yapıldı. Elektrokardiyografi ve transtorasik ekokardiyografileri çekildi. KB muayeneleri tüm hastalara aynı kişi tarafından 5'er dakika arayla üç ölçüm şeklinde ve son ikisinin ortalaması alınarak yapıldı. Ayrıca, hastalara diğer ay kontrole gelene kadar en az 5 KB ölçümü yapıp getirmeleri söylendi. KB'nın doğru ölçümü konusunda da hastalar bilgilendirildi. Hastane KB ölçümü ile hasta takip ölçümlerinin ortalaması alınarak NBİ hesaplandı. Gelmeyen hastalar aranarak genel durumları ve hayatta olup olmadıkları sorgulandı. Ölen hastaların ölüm zamanları ve biliniyorsa nedenleri kaydedildi. Sonuçlar hastane veri tabanından ve ölüm bildirim sisteminden doğrulandı. Ölüm nedeni KV nedenli olmadığı net olarak belli olanlar mortalite grubuna alınmadı. Sonuçta,

hastalar embolik komplikasyon ve/veya ölüm gelişenler ve gelişmeyenler şeklinde iki gruba ayrıldı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu ilkeleri ile uyumlu olarak yapıldı. Kayseri Şehir Hastanesi etik komitesinin onayı alındı (Etik kurul onay no: 432, tarih: 01.07.2021).

İstatiksel Analiz

Sürekli değişken veriler için ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram grafiği) ve analitik (Shapiro-Wilk testi) yöntemlerle değerlendirildi. Gruplar arası sürekli değişkenler Student t-testi, kategorik değişkenler ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren faktörler bağımsız prediktörlerin tespiti için çok değişkenli lojistik regresyon analizi modeline dâhil edildi. NB ve NBİ ölçümlerinin KE sonlanımları öngörmede en iyi sınır değerini belirlemek için alıcı işlem karakteristiği (ROC) eğrisi analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, USA, sürüm 22.0) ve MedCalc sürüm 15.8 istatistiksel yazılım (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium) kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların bazal karakteristik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Toplam 191 AF hastasının yaş ortalaması 60.3 ± 5.0 ve çoğunluğu kadındı ($n=115$, %60,2). Mortalite veya serebrovasküler olay (inme, geçici iskemik atak) ve periferik emboli (ekstremite, mezenterik, renal ya da splenik) gibi KE sonlanımlar gelişip gelişmemesine göre hastalar; gelişmeyenler: Grup 1 ($n=156$, %81,6), gelişenler: Grup 2 ($n=35$, %18,4) şeklinde ikiye ayrıldı. Grup 2'de meydana gelen istenmeyen olayların dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Toplam hastaların 6 tanesinde (%3) periferik arteriyel emboli görülmüştür. Bunların 5 tanesinde ekstremite, 1 tanesinde mezenterik emboli tespit edildi. Yirmi hastada (%10) serebrovasküler olay gözlemlendi. Bunların 14 tanesinde geçici iskemik atak, 6 tanesinde ise inme kliniği mevcuttu. Toplam 15 hastada (%8) mortalite gelişti. Bunlardan 3 tanesi inme, 2 tanesi geçici iskemik atak, 1 tanesi ekstremite ve 1 tanesi de mezenter embolisi geçiren

hastalardı.

İki grubun yaş ortalaması, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri arasında anlamlı fark yoktu. Grup 2'deki koroner arter hastası oranı Grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla, %34,2 ve %17,2, $p=0.012$). Ancak, çok değişkenli regresyon analizinde bu anlamlılık devam etmemiştir (olasılık oranı [OR]: 1,73 [%95 güven aralığı [GA]: 0,67-4,47], $p=0,253$). Grupların, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus ve sigara kullanımı gibi diğer özgeçmiş parametrelerinde anlamlı farklılık yoktu. Hemoglobin, beyaz küre, kan şekeri, kreatin, sodyum, alanin aminotransferaz gibi laboratuvar verilerinde gruplar arası farklılık saptanmamıştır. Sadece potasyum değeri Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksekti ($4,2 \pm 0,3$ ve $4,6 \pm 1,2$, $p=0,001$) ve istenmeyen olayların bağımsız prediktörü olarak bulundu (OR: 2,80 [%95 GA: 1,06-7,40], $p=0,033$). Anjiyotensin ve vitamin K antagonisti (VKA) ilaç kullanım oranı Grup 2'de daha yüksekken (sırasıyla, %71,4 ve %57,1, $p=0,004$; %80,0 ve %64,7, $p=0,041$), yeni oral antikoagülan (YOAK) kullanım oranı olumsuz sonuçların görülmediği Grup 1'de anlamlı olarak daha yüksekti (%34,6 ve %22,8, $p=0,03$). Ancak hem VKA hem de YOAK kullanım oranları çok değişkenli analizde bağımsız tahmin ediciler arasında yer almadı (sırasıyla, OR: 0,45 [%95 GA: 0,16-1,23], $p=0,129$ ve OR: 0,47 [%95 GA: 0,17-1,35], $p=0,167$). Gruplar arası beta bloker ve nondihidropiridin kalsiyum kanal blokeri kullanım oranları arasında fark yoktu.

Grupların ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. İki grubun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) arasında anlamlı fark yoktu ($57,8 \pm 4,6$ ve $58,6 \pm 5,1$, $p=0,375$). Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları ile sağ ventrikül çapları arasında da anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 2'nin sol atriyumu anlamlı olarak daha genişti ($33,1 \pm 2,4$ ve $34,0 \pm 2,8$, $p=0,038$). Sonrasında yapılan çok değişkenli regresyon analizinde ise bağımsız öngörücü olarak bulunmadı (OR: 1,11 [%95 GA: 0,95-1,31], $p=0,161$). Diyastolik fonksiyonların bir göstergesi olan E/e' oranı komplikatif seyreden Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksekti ($8,9 \pm 1,5$ ve $9,6 \pm 2,1$, $p=0,015$). E/e', çok değişkenli analizde de bağımsız tahmin edici olarak bulundu (OR: 1,21 [%95 GA: 0,70-1,28], $p=0,032$).

NB ve NBİ değerlerinin her ikisi de Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla, $48,8 \pm 10,2$

Tablo 1. Grupların temel karakteristiklerinin ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Toplam n=191	Grup-1 n(%)=156(81.6)	Grup-2 n(%)=35(18.4)	P*
Yaş, yıl	60.3±5.0	60.2±4.9	61.5±5.8	0.154
Erkek, n (%)	76 (39.8)	59 (37.8)	17 (48.5)	0.122
VKİ, kg/m ²	26.2±1.9	26.2±1.9	25.8±5.8	0.275
Özgeçmiş, n (%)				
KAH	37 (19.4)	26 (17.2)	11 (34.2)	0.012
HT	158 (82.8)	126 (81.0)	32 (94.2)	0.069
HL	40 (21.2)	31 (20.5)	9 (25.7)	0.481
DM	41 (21.6)	30 (20.1)	11 (31.4)	0.133
Sigara	50 (26)	38 (24.7)	12 (34.2)	0.234
Laboratuvar verileri				
Hemoglobin, g/dl	13.6±1.6	13.5±1.6	13.8±1.4	0.399
Beyaz küre, 10 ³ /µL	7.6±2.1	7.6±2.0	8.1±2.8	0.156
Kan şekeri, mg/dl	110±41	110±42	110±35	0.921
Kreatin, mg/dl	0.8±0.2	0.8±0.2	0.8±0.2	0.259
Sodyum, mEq/L	139±3	139±3	139±2	0.70
Potasyum, mEq/L	4.3±0.5	4.2±0.3	4.6±1.2	0.001
ALT, mg/dl	20.7±12.4	20.7±13.0	20.9±7.5	0.941
İlaçlar, n (%)				
ACEi/ARB	114 (60.4)	89 (57.1)	25 (71.4)	0.004
Beta Bloker	131 (68.5)	108 (69.3)	23 (65.7)	0.665
KKB	46 (24.2)	38 (24.7)	8 (22.8)	0.531
YOAK	62 (32.4)	54 (34.6)	8 (22.8)	0.035
VKA	129 (67.5)	101 (64.7)	28 (80.0)	0.041

VKİ: Vücut kitle indeksi, KAH: Koroner arter hastalığı, GİA: Geçici iskemik atak, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, DM: Diyabetes Mellitus, ALT: Alanin aminotransferaz, ACEi: Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör bloker, KKB: Kalsiyum kanal bloker, YOAK: Yeni oral antikoagülan, VKA: Vitamin K antagonisti. Veriler, sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler için yüzde (%) olarak belirtilmiştir. *P-değeri; Grup-1 ve Grup-2'nin kıyaslanması sonucu elde edilmiştir. p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 2. Grupların kan basıncı ve transtorasik ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

	Toplam n=191	Grup-1 n(%)=156(81.6)	Grup-2 n(%)=35(18.4)	P*
SKB, mmHg	127±17	125±17	138±13	<0.001
DKB, mmHg	77±11	77±11	80±8	0.10
NB, mmHg	49.9±10.6	48.8±10.2	57.6±10.6	0.003
NBİ	0.39±0.05	0.38±0.05	0.41±0.04	<0.001
KH, atım/dk	93±12	88±12	97±10	0.013
Ekokardiyografi				
SVEF, %	57.9±4.7	57.8±4.6	58.6±5.1	0.375
SVSÇ, mm	33.2±1.7	33.2±1.7	33.4±1.5	0.615
SVDÇ, mm	48.0±2.2	47.9±2.2	48.3±2.2	0.40
SoA, mm	33.2±2.5	33.1±2.4	34.0±2.8	0.038
SaV, mm	34.8±2.4	34.8±2.4	34.9±2.0	0.731
E/e'	9.0±1.7	8.9±1.5	9.6±2.1	0.015

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, NB: Nabız basıncı, NBİ: Nabız basıncı indeksi, KH: Kalp hızı, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, SVDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SoA: Sol atriyum çapı, SaV: Sağ ventrikül çapı, E: Erken diyastolik mitral akım hızı, e': Erken diyastolik mitral anüler hızı. *P-değeri; Grup-1 ve Grup-2'nin kıyaslanması sonucu elde edilmiştir. p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3. Tek ve çok değişkenli analiz ile kardiyovasküler sonlanımların bağımsız öngörücüleri

	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Yaş, yıl	1.05 (0.98-1.13)	0.154	1.06 (0.97-1.16)	0.163
Cinsiyet	0.57 (0.28-1.17)	0.122	0.46 (0.18-1.15)	0.10
NBİ	1.41 (1.30-3.21)	<0.001	2.82 (1.68-4.71)	<0.001
NB, mmHg	1.08 (1.04-1.11)	0.003	1.08 (1.04-1.13)	0.009
SKB, mmHg	1.04 (1.02-1.07)	<0.001	1.04 (1.01-1.07)	0.001
DKB, mmHg	1.02 (0.99-1.06)	0.10	1.01 (0.98-1.05)	0.344
KH, atım/dk	1.11 (0.98-1.04)	0.013	1.07 (0.98-1.09)	0.041
Potasyum, mEq/L	2.73 (1.18-6.32)	0.001	2.80 (1.06-7.40)	0.033
SoA, mm	1.13 (1.00-1.28)	0.038	1.11 (0.95-1.31)	0.161
E/e'	1.08 (0.85-1.36)	0.015	1.21 (0.70-1.28)	0.032
KAH	2.50 (1.15-5.44)	0.02	1.73 (0.67-4.47)	0.253
ACEi/ARB	3.62 (1.45-9.05)	0.004	5.06 (1.79-14.27)	0.001
YOAK	0.39 (0.15-0.98)	0.035	0.47 (0.17-1.35)	0.167
VKA	0.38 (0.15-0.96)	0.041	0.45 (0.16-1.23)	0.129

OR: Olasılık oranı (Odds Ratio), GA: Güven aralığı, NBİ: Nabız basıncı indeksi, NB: Nabız basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, KH: Kalp hızı, SoA: Sol atriyum, E: Erken diyastolik mitral akım velositesi, e': Erken diyastolik mitral anuler velositesi, KAH: Koroner arter hastalığı, ACEi: Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör bloker, YOAK: Yeni oral antikoagulan, VKA: Vitamin K antagonisti. p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

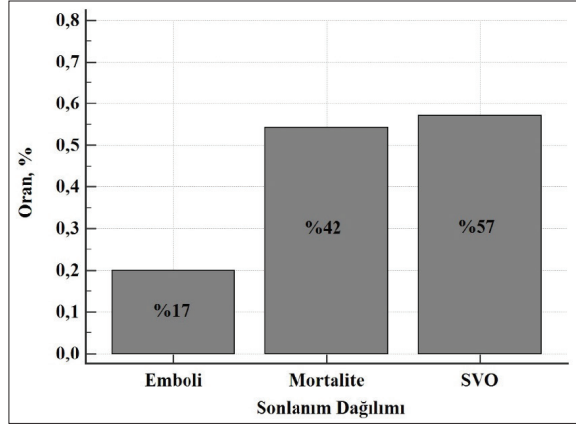
ve $57,6 \pm 10,2$, $p=0,003$; $0,38 \pm 0,05$ ve $0,41 \pm 0,04$, $p<0,001$) (Şekil 2A ve 2B). Sonrasında yapılan çok değişkenli analiz ile de hem NB hem de NBİ olumsuz KV sonlanım gelişmesinde bağımsız öngörücü olarak tespit edildi (sırasıyla, OR: 1,08 [%95 GA: 1,04-1,13], $p=0,009$ ve OR: 2,82 [%95 GA: 1,68-4,71], $p<0,001$) (Tablo 3). SKB ortalamaları Grup-2'de anlamlı olarak daha yüksekti (125 ± 17 ve 138 ± 13 , $p<0,001$) (Şekil 2C) ve çok değişkenli regresyon analizi sonrasında bağımsız tahmin edici olarak bulundu (OR: 1,04 [%95 GA: 1,01-1,07], $p=0,001$). Grup-2'nin DKB ortalamaları sayısal olarak yüksekti ancak istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0,10$) (Şekil 2D). İstenmeyen olayların geliştiği grubun kalp hızı ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti (88 ± 12 ve 97 ± 10 , $p=0,013$). Çoklu regresyon analizi sonrası kalp hızı morbidite ve mortalite için bağımsız prediktör olarak tespit edildi (OR: 1,07 [%95 GA: 0,98-1,09], $p=0,041$).

AF hastalarında olumsuz KV olayları öngörmek için yapılan ROC analizinde NBİ için en uygun kesme değeri 0,52 (eğri altındaki alan [AUC]=0,734, %95 GA=0,650-0,818, $p<0,001$) olarak bulundu (Şekil 3). NB için ise kesme değeri 65 mmHg (AUC=0,661, %95 GA=0,570-0,752, $p=0,002$) olarak tespit edildi (Şekil 3).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma, literatürde ilk defa AF hastalarında NBİ ölçümünü klinik önemini gösterdi. KEO ve/veya ölüm gerçekleşen AF hastalarında NBİ anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Geleneksel risk faktörlerinin bulunduğu çoklu regresyon analizi sonucunda da NBİ'nin AF hastalarında gelişen KV morbidite ve mortalitenin bağımsız öngörücüsü olduğu tespit edildi. AF için her yıl dünyada milyarlarca dolar harcama yapılırken böylesine kolay, hızlı, ucuz ve non-invaziv bir yöntemin göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya kondu.

NB artışının patofizyolojisinde media tabakasının kalınlaşması ve/veya ateroskleroza bağlı arteriyel kompliyansın azalması rol alır (9). Kompliyans, damarın sistol ve diyastolde sırasıyla genişleyebilme ve geri toparlayabilme kapasitesidir (10). Arteriyel kompliyansın azalması sonucu ise sistolde genişleyemeyen damar SKB'yi artırırken, diyastolde ise damar duvarının eski haline gelme kabiliyeti bozulduğu için DKB'de kısmi azalmaya neden olur. Bunun sonucunda da NB artışı meydana gelir. Ayrıca atım hacminin veya kalp hızının azalması da nabız basıncı artışına neden olan diğer mekanizmalardır (11). Daha önceki birçok çalışmada aterosklerotik süreçle, kronik kalp yetmezliği,

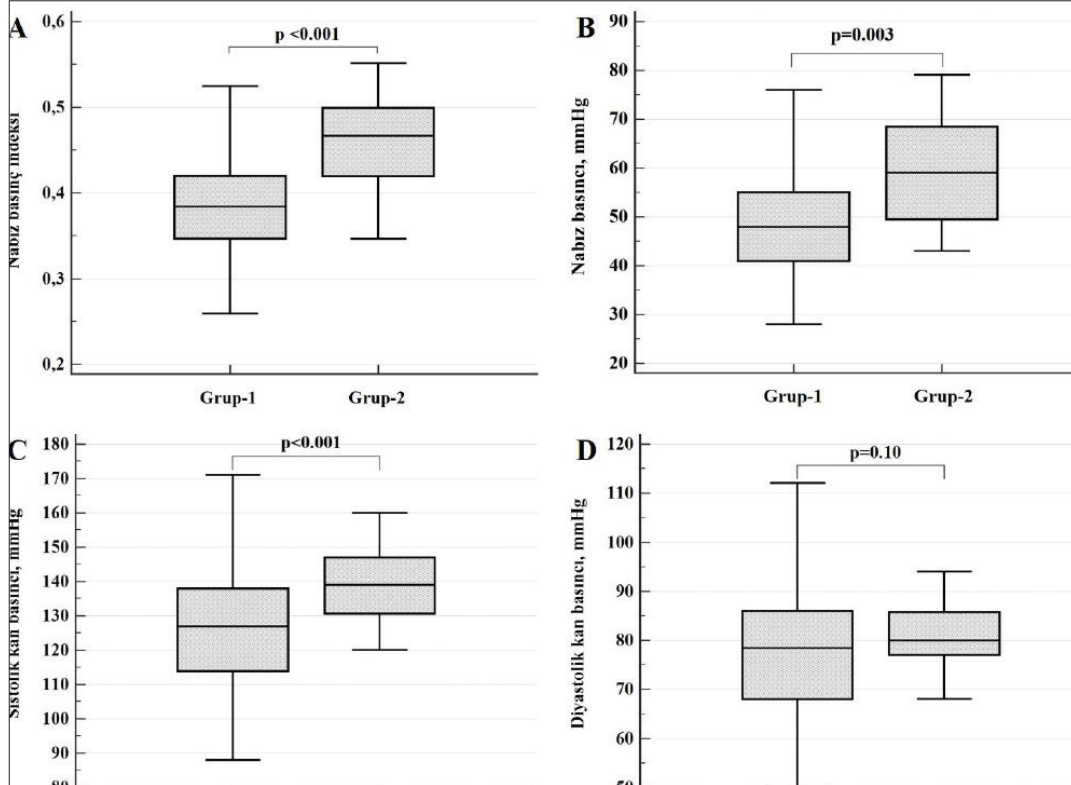


Şekil 1. Meydana gelen kardiyembolik sonlanımların kendi içindeki dağılım oranları. SVO: serebovasküler olaylar (inme ve geçici iskemik atak).

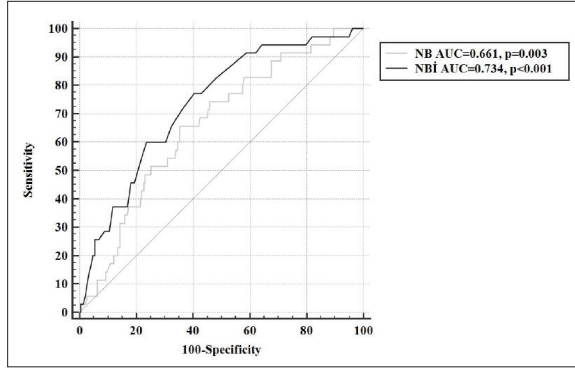
diyabetes mellitus ve kardiyovasküler mortalite ile NB artışının ilişkili olduğu gösterilmiştir (12–15). Bizim çalışmamızda da AF hastalarında görülen kardiyembolik olaylar ve ölüm ile artmış NB arasında anlamlı ilişki saptandı. AF hastalarında beraberinde görülen komorbiditelere bağlı olarak bahsedilen mekanizma-

ların birçoğu ile NB artışına ve komplikatif sonuçlara neden olur. Ayrıca, patofizyolojik olarak değerlendirildiğinde AF'deki NB artışında yetersiz sol ventrikül dolum basıncına bağlı azalan atım hacminin de önemli rol oynayabileceği düşünülebilir. Yeterli miktarda atım hacminin oluşmamasının da morbidite ve mortaliteyi artırması beklenen bir durumdur.

Farklı sistolik ve diyastolik kan basınçlarında benzer NB değerleri saptanabilir ve sonuçta NB'nin vasküler kompliyansı değerlendirilmesindeki katkısı sınırlı kalabilir. NBİ ölçümlerinde ise aynı kişideki günlük dalgalanmalar, farklı kan basınç ölçümlerinde aynı sonuçların çıkması gibi NB'de olan sınırlamalar yoktur. NBİ, elastik çember teorisindeki formüle göre (sistolik-diyastolik kompliyans/sistolik-sıfır kompliyans) hem sistolik, hem diyastolik hem de sıfır basınç anındaki kompliyans hakkında fikir verir (7). Bu nedenle, dinamik kompliyans hakkında fikir veren NB'ye (sistolik-diyastolik kompliyans) göre NBİ hem dinamik hem de arter-içi kompliyansı ile ilgili bilgiler verir. Dinamik kompliyans, kalp hızı, ön-yük, art-yük gibi



Şekil 2. Grup-1 ve Grup-2'nin nabız basınç indeksi (A), nabız basıncı (B), sistolik kan basıncı (C), diyastolik kan basıncı (D) ölçümlerinin karşılaştırılması.



Şekil 3. Kardiyembolik sonlanımları ve mortaliteyi tahmin etmek için NB ve NBI'nin ROC analizi. NB için en uygun kesme değeri 65 mmHg, NBI için ise 0.52 olarak tespit edildi. NB: Nabız basıncı, NBI: Nabız basınç indeksi, ROC: Alıcı işlem karakteristiği, AUC: Eğri altı alan.

birçok faktörden etkilenen ve değişken bir parametre iken, damar-ıçi kompliyans ise vasküler fonksiyon ve yapıyla ilişkilidir (16). Bu yüzden, kardiyovasküler risk değerlendirmesinde NBI'nin NB'ye göre daha güvenilir ve istikrarlı bir belirteç olduğu belirtilmiştir (16). Ayrıca bu çalışmada, yapılan ROC analizinde NBI'nin NB'ye göre istenmeyen olayları tahmin etmede daha güçlü prediktör olduğu ortaya konmuştur. Daha önceki bir çalışmada da NBI değerlerinin karotis intima media kalınlığındaki artışı ayırt etmede NB ölçümlerine göre daha güçlü bir parametre olduğu rapor edilmiştir (8).

Daha önceki çalışmalarda AF hastalarında bozulmuş sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ile artmış mortalite arasındaki ilişki bulunmuştur (17,18). Bu çalışmada da tekli ve çok değişkenli analizde diyastolik disfonksiyon AF hastalarında morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bozulan diyastolik fonksiyon sonucu sol ventrikül diyastol sonu volümde azalma ve bunun sonucunda atım hacminde azalma görülür. Atım hacminin azalması da nabız basıncında artışa yol açacaktır. Nitekim Ede et al. artmış NBI ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır (19).

Lee et al. artmış kalp hızının inme geçiren AF hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (20). Bir başka çalışmada, ≤ 80 /dk kalp hızı olan yaşlı AF hastalarında olumsuz kardiyovasküler sonlanımların gerilediği ve artmış kalp hızının tüm nedenli mortalite ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir

(21). Benzer şekilde, bu çalışmada da AF hastalarında yüksek seyreden kalp hızının artmış embolik olay ve mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında anemi, hipoksi, hipertiroidi, ilaçlar gibi bu hız farkını açıklayacak görünür neden saptanmadı. Yüksek kalp hızı ve SKB artmış sempatik tonus ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Artmış sempatik tonusa bağlı artan kalp hızı ve arteriyel sertlik NB artışına katkı sağlamış olabilir.

Gruplar arası dağılımının dengeli olmaması bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı faktörüydü. Gruplar arası antihipertansif kullanım oranları farklı olduğu için daha çok NB sonuçları olmak üzere NBI ölçümlerini de etkilemiş olması muhtemeldir. Kontrol grubunun olduğu, daha kapsayıcı ve daha fazla hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak bu çalışmada, non-invaziv, kolay ve ucuz bir değerlendirme yöntemi olan NBI'nin artışı AF hastalarında artmış kardiyembolik olaylar ve artmış mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, NBI bu istenmeyen olayları tahmin etmede NB'ye göre daha güçlü bir parametredir.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
2. John RM, Michaud GE, Stevenson WG. Atrial fibrillation hospitalization, mortality, and therapy. *Eur Heart J*. 2018;39(44):3958-60.
3. Aparicio LS, Thijs L, Asayama K, Barochiner J, Boggia J, Gu Y-M, et al. Reference frame for home pulse pressure based on cardiovascular risk in 6470 subjects from 5 populations. *Hypertens Res*. 2014;37(7): 672-8.
4. Tanindi A, Erkan AF, Alhan A, Töre HF. Central pulse pressure amplification is associated with more extensive and severe coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J*. 2014;48(3):167-75.
5. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu

- L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med.* 2000;160(8):1085-9.
6. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107(22):2864-9.
 7. Peng-Lin Y, Yue-Chun L. Pulse pressure index (pulse pressure/systolic pressure) may be better than pulse pressure for assessment of cardiovascular outcomes. *Med Hypotheses.* 2009;72(6):729-31.
 8. Cai A, Mo Y, Zhang Y, Li J, Chen J, Zhou Y, et al. Relationship of pulse pressure index and carotid intima-media thickness in hypertensive adults. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(4):267-70.
 9. Safar ME, Jankowski P. Central blood pressure and hypertension: role in cardiovascular risk assessment. *Clin Sci (Lond).* 2009;116(4):273-82.
 10. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation.* 2000;102(11):1270-5.
 11. Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003; 12(3):293-7.
 12. Franklin SS. Pulse pressure as a risk factor. *Clin Exp Hypertens.* 2004; 26(7-8):645-52.
 13. Kothai G, Janani A, Malathy AR, Suthakaran PK. Evaluation of pulse pressure and proportional pulse pressure as predictors of severity among patients having heart failure with reduced ejection fraction. *Ann Afr Med.* 2020;19(3):188-90.
 14. Pareek M, Vaduganathan M, Biering-Sørensen T, Byrne C, Qamar A, Almarzooq Z, et al. Pulse Pressure, Cardiovascular Events, and Intensive Blood-Pressure Lowering in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Am J Med.* 2019; 132(6): 733-9.
 15. Schram MT, Kostense PJ, Van Dijk RA, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, et al. Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *J Hypertens.* 2002; 20(9):1743-51.
 16. Hales S. *Statical Essays: Containing Haemostaticks*, vol. II. London, Engl Innys Manby. 1997;1733.
 17. Tateishi Y, Tsujino A, Hamabe J, Tsuneto A, Maemura K, Tasaki O, et al. Cardiac diastolic dysfunction predicts in-hospital mortality in acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *J Neurol Sci.* 2014;345(1-2):83-6.
 18. Dons M, BieringSørensen T, Jensen JS, Fritz-Hansen T, Bech J, de Knecht MC, et al. Systolic and Diastolic Function by Tissue Doppler Imaging Predicts Mortality in Patients with Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2015;8(1):1241.
 19. Ede H, Derya MA, Ardahanlı İ, Akgün O, Erbay AR. Hipertansif Hastalarda Nabız Basıncı Aralığı İle Sol Ventrikül Diastolik Fonksiyon İlişkisi. *Bozok Tıp Derg.* 5(2):24-30.
 20. Lee K-J, Kim BJ, Han M-K, Kim J-T, Choi K-H, Shin D-I, et al. Effect of Heart Rate on Stroke Recurrence and Mortality in Acute Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2020;51(1):162-9.
 21. Li S, Barywani S, Fu M. Impact of heart rate in atrial fibrillation versus sinus rhythm on mortality in octogenarian patients with acute coronary syndrome. *Pan Afr Med J.* 2017;28:89.

The effects of the music intervention on anxiety, pain, vital signs, and patient satisfaction in intravitreal injection: a randomized controlled study



Intravitreal enjeksiyonda müzik müdahalesinin ağrı, anksiyete, vital bulgular ve hasta memnuniyetine etkisi: randomize kontrollü çalışma

Abstract

Aim: This study aimed to investigate the effects of music intervention applied in two different periods Before intravitreal injection (IVTI) on anxiety, pain perception, vital signs, and satisfaction in patients receiving intravitreal injection..

Methods: This randomized controlled study was conducted with a total of three groups including two music intervention groups (pre-IVTI (group 1) and during IVTI (group 2)) and a control group (Group 1 n= 73, Group 2 n = 74, Control Group n =72). The patients' pain was evaluated with the Visual Analog Scale (VAS) pain, anxiety with the Visual Analog Scale Anxiety (VAS-A), and satisfaction with the IVTI procedure with a 5-point Likert scale.

Results: The anxiety and pain scores were lower in groups 1 and 2 than in the control group ($p<0.001$). All three groups had low pain levels when their VAS-Pain scores were compared immediately and 15 minutes after IVTI. Group 2 was found to have a significant difference between the two measurements ($p=0.009$). Further, Groups 1 and 2 had significantly higher patient satisfaction with the IVTI procedure than the control group ($p<0.001$).

Conclusion: The study results showed that music intervention has positive effects on anxiety, pain perception, and satisfaction in patients receiving IVTI therapy. As a result, we recommend the use of listening to music on patients before and during the IVTI procedure.

Keywords: anxiety; intravitreal injection; music intervention; pain; patient satisfaction; vital sign

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, intravitreal enjeksiyon (İTVE) girişimi yapılacak hastalara iki farklı dönemde (İTVE öncesi ve İTVE sırası) uygulanan müzik müdahalesinin, hastaların anksiyetesi, ağrı algısı, vital bulgular ve hasta memnuniyetine etkisinin incelenmesidir.

Yöntemler: Bu randomize kontrollü çalışma iki müdahale (İTVE öncesi (Grup 1) ve İTVE sırası (Grup 2) müzik müdahale grup) ve bir kontrol grubu olmak üzere toplam üç grup ile yürütüldü (Grup 1; n= 73, Grup 2; n = 74, kontrol grub; n =72). Hastaların ağrı ve anksiyetesinin değerlendirilmesinde Görsel Kıyaslama Ölçeği (GKÖ) ağrı ve GKÖ anksiyete (GKÖ-A) kullanıldı. İTVE prosedüründen memnuniyet ise 5'li likert özellikte olan bir soru ile değerlendirildi.

Bulgular: Anksiyete ve ağrı skorları Grup 1 ve 2'de kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p<0,001$). Üç gruptaki hastaların enjeksiyondan hemen ve 15 dakika sonraki GKÖ-ağrı skorları karşılaştırıldığında, bütün gruplarda hastaların ağrı düzeyleri düşüktü. Grup 2'nin iki ölçümü arasında anlamlı fark vardı ($p=0,009$). Grup 1 ve 2'deki hastalar kontrol grubuna göre İTVE prosedüründen önemli ölçüde daha yüksek hasta memnuniyetine sahipti ($p<0.001$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları İTVE uygulanan hastalarda müzik müdahalesinin, hastaların anksiyete, ağrı algısı ve hasta memnuniyeti üzerine olumlu etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, İTVE öncesi ve sırasında hastalara müzik müdahale yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar Sözcükler: ağrı; anksiyete; hasta memnuniyeti; intravitreal enjeksiyon; müzik müdahalesi; vital bulgu

Mustafa Hiz¹, Yeliz Cigerci²,
Mustafa Dogan³

¹ Vocational School of Health Services, Burdur Mehmet Akif Ersoy University

² Department of Nursing, Faculty of Health Science, Afyonkarahisar Health Science University

³ Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Health Science University

Received/Geliş : 28.12.2021

Accepted/Kabul: 14.02.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1049397

Corresponding author/Yazışma yazarı
Yeliz Cigerci

Afyonkarahisar Health Science University,
Faculty of Health Science, Department
of Nursing, Zafer Sağlık Külliyesi A Blok
Dörtüyl Mah. 2078 Sokak, No: 3, 03200,
Afyonkarahisar, Türkiye
E-mail: yelizceylin@hotmail.com

ORCID

Mustafa Hiz: 0000-0002-3428-6655

Yeliz Cigerci: 0000-0002-9858-0837

Mustafa Dogan: 0000-0001-7237-9847

INTRODUCTION

Intravitreal injection (IVTI) is the injection of medication directly into the vitreous cavity (1). This procedure has recently become one of the most rapidly emerging areas of ophthalmology (2). It is one of the most commonly performed invasive procedures in ocular diseases around the world, particularly in Turkey (3), as well as one of the most commonly practiced procedures in medicine (4).

In standard practice, Intravitreal injection procedures, which often involve several doses, are performed under topical anesthesia (5,6). Pain and discomfort at the injection site are the most common side effects in patients receiving IVTI (5). It's very important to minimize the patient's pain during this procedure. Sudden movements of the eyes caused by the pain experienced during the injection may lead to complications such as the injection being administered to the wrong area, increasing the intraocular pressure, and endophthalmitis. Furthermore, patients who have had multiple injections may be incompatible with later procedures as a result of unpleasant experiences during prior injections (6).

Regardless of the disease's nature, patients may experience anxiety as a result of the hospitalization process, diagnostic procedures, and, in particular, surgical procedures (7). The use of topical anesthesia (8) and an eye drape (2), ocular injection (8), disease progression, needle phobia, the need for more frequent injections, and needing to take sick leave from work or ask family members or caregivers for assistance are the most common causes of anxiety in this group of patients (9,10). High levels of anxiety have been identified in patients before ophthalmic surgery or intervention (11).

There is an association between anxiety before invasive intervention and pain afterward (12-16). Patients, who are anxious before the operation, are also prone to the increased pain experience. As a result, the amount of analgesic and anesthetic drugs used in these patients increases, and the recovery period is prolonged (14-16). Determining the causes of patients' stress and anxiety, as well as taking the appropriate steps before implementing treatments, is thus critical. Music intervention, which is used to reduce patients' anxiety and pain, is a non-pharmacological complementary and alternative therapeutic approach that is

affordable, simple to use, and efficient (17).

Music interventions are known to have positive effects on patients' vital signs (blood pressure, heart rate, respiratory rate, body temperature) and satisfaction, in addition to reducing anxiety and pain (8,18,19). The vast majority of studies investigating the impacts of music intervention on patients undergoing ophthalmic surgery/intervention were performed on patients who had cataract surgery (20-24). Music that was listened to during surgery has been shown to reduce anxiety, systolic blood pressure, and heart rate in patients (20), have a significant effect on pain relief (21) and improve patient satisfaction levels (22). One study, however, found that listening to music via headphones during the intraoperative process had no benefit (23). In a study conducted with IVTI patients, the music listened to before the injection and throughout the procedure was found to decrease the anxiety of the patients and positively affected the music therapy preferences of the patients in their future injections. Both groups, however, were said to have similar levels of pain (8).

The literature review indicated the insufficiency of studies investigating the effects of music intervention in IVTI patients. In a study involving a music intervention, the pain, anxiety, and satisfaction of patients have been investigated. However, the implications of the music intervention on the Before-IVTI and During-IVTI phases have not been separately studied (8). In only one study in the field of ophthalmic surgery, music intervention was applied in two separate periods. Although it was found to reduce pain and anxiety in the preoperative period, it was not found to be beneficial in the intraoperative period as it weakened the communication between the patient and the surgeon (23). Furthermore, no study on the effects of music intervention on vital signs in patients receiving IVTI we could come across. Based on this requirement, this study was designed to investigate the effects of music intervention on anxiety, pain perception, vital signs, and satisfaction of patients undergoing IVTI during both Before-IVTI and During-IVTI periods.

MATERIALS AND METHODS

This study was carried out per the Helsinki Declaration. The written permission from the hospital

management, the ethical approval were obtained from the Afyonkarahisar Health Sciences University Clinical Research Ethics Committee (approval date: 12.02.2019, number: 2019/76). Before the study began, individuals who met the inclusion criteria of the study were briefed about the aims of the study, and the written consent of all patients who agreed to participate was obtained using the Informed Consent Form, which clearly states that participation in the study is voluntary and that each participant retains the right to refuse the participation or leave the study at any time.

Design and Setting of the Study

This randomized controlled trial was conducted at the Ophthalmology Clinic of Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital between March and May 2019.

Participants Selection

Inclusion criteria

Patients who were ≥ 18 years old, had elective IVTI, had IVTI previously, and volunteered to participate were included in the study.

Exclusion criteria

Exclusion criteria included hearing/speech impairments, mental illness, diagnosed psychiatric disorders, and depression.

Sample Size and Sampling

Sample size estimation was performed based on an expectation of moderate changes (Cohen $d=0.5$) in anxiety scores at During-IVTI among Groups 1 and 2, and the control group ($\alpha=0.05$, $1-\beta=0.80$), and the minimum sample size was estimated at 64 for each group (8). Based on changes in anxiety scores at During-IVTI, post-hoc power was calculated as 0.99 for Group 1 and control group comparison and 0.90 for Group 2 and control group comparison. G-power package version 3.1.9.2 was used for power analysis. In the study, the sample size was 75 for each group and 225 patients in total (Figure 1).

Randomization

Participants were divided into three groups by block randomization using a statistical package program. The block size was determined by the researchers. Once the block size was determined, all possible allocation combinations for this block size were calculated

with Medcalc package version 11.5.1. Then, a random block combination was chosen to indicate the assignment of patients to groups. One patient was randomly allocated to Group 1, one to Group 2, and the other to the control group in three blocks of the same size.

Measurements

Patient information form

The form consists of 17 items aiming to evaluate the age, gender, educational status, marital status, smoking habits, chronic disease status, previous hospitalization, previous surgery, eye surgery, number of injections, the type of music they prefer to listen to, and pain expectation of the included patients. The data were collected through face-to-face interviews with the patients on the day of admittance.

Visual analog scale anxiety (VAS-A)

It is a 10-cm long measurement tool developed by Cline et al. with a scoring range of 0 to 10, with a score of 0 representing "not anxious at all" and a score of 10 representing "feeling very anxious" (25). The closer the score is to ten, the higher the patient's level of anxiety (26). In the literature, it has been reported to be a successful scale for relieving patient symptoms and assessing fast-acting drug treatments (27). There is a concurrent validity correlation between VAS-A and Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (from $r = 0.49^{16}$ to $r = 0.82^{19}$) (28). This indicates that the VAS-A scale, although brief, is a reliable and accurate measurement tool. Patients rated their anxiety levels on the scale by putting a vertical mark in a 10 cm line before, immediately after, and 15 minutes after injection.

Visual analog scale for pain (VAS)

The VAS scale is a unidimensional scale commonly used today in the assessment of pain severity. The validity and reliability study has been conducted for its applicability in Turkey. According to VAS, pain severity is rated from 0 (no pain) to 10 (worst pain) (29). Pain severity ranges determined by VAS-P were considered as mild pain below 3 points, moderate pain between 3 and 6 points, and severe pain above 6 points (30). Patients were asked to rate the severity of pain by putting a vertical mark on a 10 cm horizontal VAS (immediately after the injection and 15 minutes later).

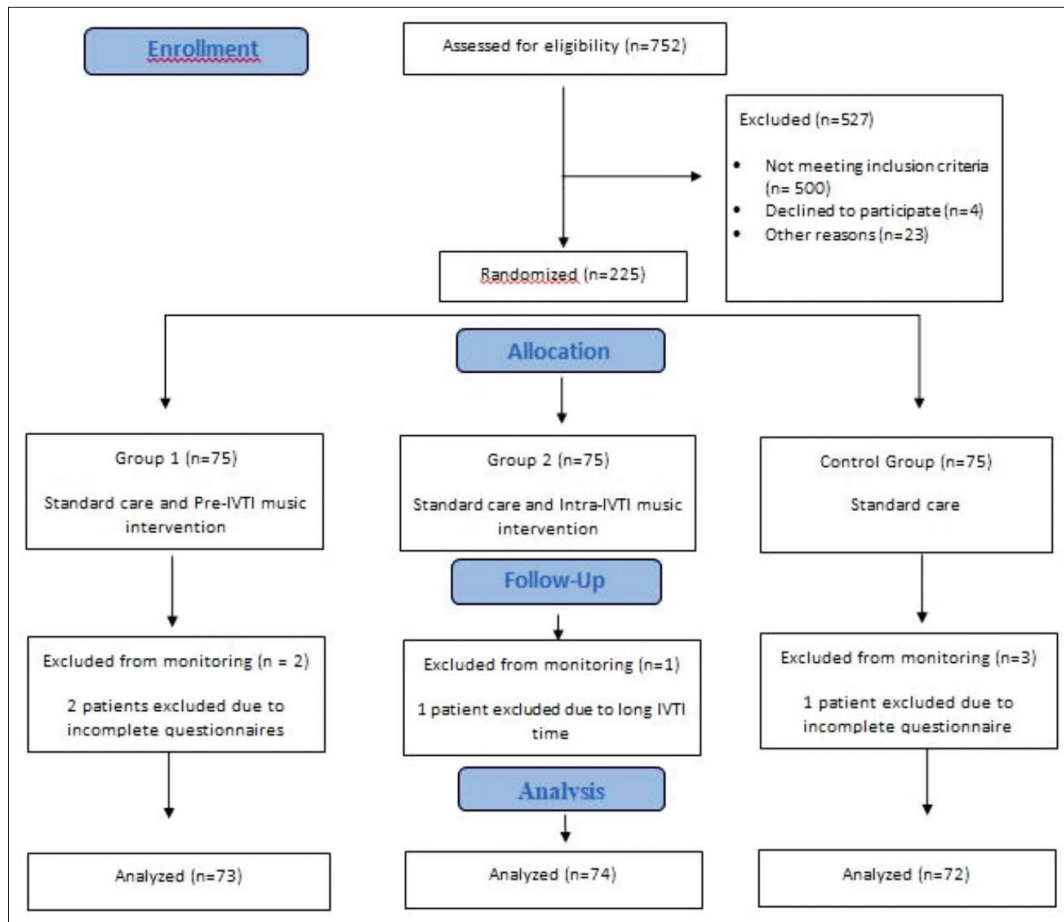


Figure 1. Randomized controlled study flowchart.

Vital signs

The researchers measured the patients' systolic and diastolic blood pressure, heart and respiratory rates, SpO₂, and body temperature 15 minutes before and during the injection procedure (3rd minute, one time).

Patient satisfaction with IVTI procedure

In studies examining the effect of music intervention, it was seen that patient satisfaction was seen to be evaluated with different methods developed by the researchers such as 4-Likert type or yes/no (14,31-33). In this study, based on reference studies in the literature, satisfaction with the IVTI procedure was evaluated with a 5-point Likert question ("Very Dissatisfied", "Dissatisfied", "Unsure", "Satisfied" and "Very Satisfied"). Patients rated their satisfaction levels 15 minutes after injection.

Data Collection and Interventions

The patients were divided into three groups, each consisting of 75 participants, and interviewed (MH) after admission to the Ophthalmology Clinic (the morning of the day of IVTI). The patients were informed verbally and in writing by the researcher (MH) about the procedure to be performed for the group in which they were included and their voluntary participation was ensured. Patients who were admitted to the clinic for IVTI and were part of the music intervention groups (Before-IVTI and Intra-IVTI) were taken to a waiting room. This was done to ensure that patients in the control group were not adversely affected by the fact that they did not receive the music intervention that the other groups did. Following admission to the Ophthalmology Clinic, all patients in the study received standard treatment protocol. Injections were

given by the same surgical team to all patients while under topical anesthesia and awake. A protocol unique to Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital Ophthalmology Clinic was applied to all patients, which included the following information:

- Before the injection, all patients were informed about the IVTI treatment and complications by the Ophthalmology Clinic team. They were also informed about the study protocol by the investigators. The patients, however, had no idea which group they belonged to.
- The patients were informed that the IVTI would be performed in a special room inside the Ophthalmology Clinic. It has been explained that sedation will not be administered before IVTI, a drop of topical anesthetic Proparacaine HCL (0.05%) will be dripped into their eyes to prevent pain about one and a half minutes before the injection, and the medication they should use during and after the treatment, probable complications they might encounter and whom to apply in the case of a complication.
- Vital signs of the patients were checked before and during IVTI.
- None of the patients was administered any analgesic medicine before or during the IVTI except ones used in the routine clinical practice.

Music Intervention

Music intervention is especially effective when the music is individualized and the preferences and experiences of the listener are taken into account (34). Therefore, the wishes or choices of patients should be taken into account in order to obtain maximum benefit from the music intervention (35). Besides, It is reported that music therapy would be more effective if it is carried out by a trained therapist following a structured protocol (36). Considering this information, the music intervention in this study was created under the guidance of music therapist Özgür Salur.

After patients were admitted to the clinic, the type of music they wanted to listen to at that moment was determined by asking them the type of music they listened to in their daily lives and was familiar with during the interview with the patients. For this study, playing music through a music-streaming application on an electronic device, which was either a handheld

tablet or a smartphone, was the definition of music listening. The patients listened to the selected music with headphones. Disposable earpads were used for headphones, which were replaced for each patient. Patients in the Before-IVTI group listened to music for 15 minutes, 30 minutes before the injection, while those in the During-IVTI group listened to music while the injection was taking place (approximately 5 minutes).

The protocol for the control group

Only standard care was provided to the patients in the control group.

Statistical Analysis

Statistical Package for the Social Sciences package program version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used to perform statistical analysis the study results. The mean and standard deviation were used to describe continuous variables, while frequency and percentage were used to describe categorical variables. Normal data distribution was analyzed using the Shapiro-Wilk test. Repeated Measures Two-Way ANOVA was used to compare VAS-A and VAS scores by both groups and time. It was tested whether the effect of group (1st factor), the effect of time (2nd factor), and group-time interaction are important. For VAS-A and VAS, the Tukey Test (A, B) was used to show differences between groups, and Bonferroni Post Hoc Test (a, b, c) was used to show differences between times. The Kruskal Wallis test was used to compare the vital signs and surgeon-patient cooperation scores of the groups, and the Bonferroni post hoc test (a, b) was used to show the differences between the groups. One-Way ANOVA was used to compare the mean scores of anxiety and pain of the intervention groups according to the types of music listened to. Comparison of patient satisfaction related to the method applied and the future method preferences between the groups were analyzed by the chi-square test. p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Patients' Characteristics

The characteristics of the groups are presented in Table 1. There was no statistically significant difference between groups in terms of demographic characteristics.

Anxiety Evaluation

Patients' anxiety levels are presented in Table 2. VAS-A scores of the intervention groups immediately and 15 minutes after IVTI (Group 1: 2.2 ± 1.62 , 0.74 ± 1.13 , Group 2: 2.51 ± 1.8 , 0.57 ± 0.97 , respectively) were significantly lower than the control group (3.56 ± 2.11 , 1.59 ± 1.55 , respectively) ($p_{\text{Group}} = 0.001$). VAS-A scores of the patients in the intervention groups showed a positive change after the injection. However, in the control group, anxiety scores showed an increase immediately after injection while they decreased after 15 minutes ($p_{\text{time}} = 0.001$). The group-time interaction was found to be statistically significant ($p_{\text{time} \times \text{group}} = 0.002$). Furthermore, no significant difference was found between the types of music they preferred to listen to and the anxiety scores of the intervention groups ($p > 0.05$).

Pain Evaluation

When the groups were compared in terms of pain sensation immediately after IVTI, the intervention groups (25.4% and 29.1%, respectively) had fewer patients experiencing pain than the control group (45.5%), and the difference was statistically significant ($p < 0.001$). Immediately and 15 minutes after IVTI, the VAS-pain scores of the patients in the intervention groups (Group 1: 1.13 ± 1.52 , 0.95 ± 0.93 , Group 2: 1.34 ± 1.53 , 0.91 ± 0.87 , respectively) were significantly lower than the control group (2.47 ± 1.91 , 2.01 ± 1.32 , respectively) ($p^a < 0.001$). When the VAS-Pain scores of patients in three groups immediately and 15 minutes after injection were compared, the pain levels of patients in all groups were found to be low. There was a significant difference between the two measurements of group 2 ($p^b = 0.009$). However, there was no statistically significant difference between the VAS scores of Group 1 and the control group ($p > 0.05$) (Table 3). Additionally, no significant difference was found between the types of music they preferred to listen to and the pain scores of the intervention groups ($p > 0.05$).

Vital Signs

The vital sign parameters of the groups are presented in Table 4. When vital signs were compared according to groups and times, there was no significant difference in parameters measured before injection between groups. There was a difference found between the

groups for systolic-diastolic blood pressure and heart rate changes measured during the injection ($p < 0.001$). The difference was determined to be between the control group and the intervention groups (a, b). When the mean values were examined, they were seen to be lower in the intervention groups.

Patient Satisfaction Distribution

Patients in groups 1 and 2 were significantly more satisfied with the IVTI procedure than those in the control group ($p < 0.001$) (Table 5).

DISCUSSION AND CONCLUSION

This study has revealed positive effects of music intervention in regards to pain, anxiety, vital signs (systolic and diastolic blood pressure, heart rate), patient-surgeon cooperation, and satisfaction in patients undergoing IVTI.

Music intervention is a complementary and alternative treatment method that can be applied to patients of all age groups, with different clinical conditions, in inpatient treatment, or outpatient units (37,38). This method is a non-pharmacological, easily tolerated, low risk, inexpensive and noninvasive intervention (16,38). Music intervention used to reduce the stress and anxiety experienced by the patient brings down the cortisol level that increases in the body as a result of stress. It is stated that by creating physiological changes in the body, music ensures the stability of vital signs and can accelerate the healing process (7,33,39,40). Music has also been shown to have anxiolytic and analgesic effects, in addition to lowering heart rate, respiratory rate, and blood pressure in perioperative patients (41-43). In the literature, it has been reported that a temporary increase has been recorded in systolic and diastolic blood pressure in the period following the preparation before IVTI until the injection (44). Therefore, music can be used as an effective intervention to help the treatment of patients who face many health problems due to their illnesses or treatments (16,38,45).

In this study, the anxiety mean scores of Groups 1 and 2 were significantly lower than the control group. This suggests that patients in the music intervention group had lower anxiety than the control group. More-

Table 1. Characteristics of the patients (n=219)

	Group 1 (n= 73)		Group 2 (n= 74)		Control Group (n= 72)		p
	n	%	n	%	n	%	
Demographic Characteristics							
Gender							
Female	38	52.1	36	48.6	35	48.6	0.892
Male	35	47.9	38	51.4	37	51.4	
Marital Status							
Single	6	8.2	11	14.9	13	18.1	0.213
Married	67	91.8	63	85.1	59	81.9	
Educational Status							
Illiterate	5	6.8	8	10.8	6	8.3	0.585
Primary Education	39	53.4	34	45.9	34	47.2	
Secondary Education	24	32.9	25	33.8	30	41.7	
University	5	6.8	7	9.5	2	2.8	
Occupation							
Housewife	34	46.6	35	47.3	28	38.9	0.575
Retired	27	37.0	26	35.1	33	45.8	
Driver, storekeeper, farmer	9	12.3	8	10.8	10	13.9	
Worker, civil servant, engineer	3	4.1	5	6.8	1	1.4	
Type of music listened to							
Religious music (Devotional Music, Sufi Music, Listening to Quran)	38	52.1	50	67.6			0.224
Turkish folk music	18	24.7	15	20.3			
Turkish classical music	6	8.2	3	4.1			
Pop music (Turkish, and other)	7	9.6	2	2.7			
Turkish arabesque music	4	5.5	4	5.4			
	Mean ± SD		Mean ± SD		Mean ± SD		
Average Age (year)	64.80±2.55		64.57±2.89		65.21±2.83		0.339
Number of injections	10.23±2.89		10.14±3.14		10.84±3.09		0.231

n: number, SD: Standart deviation.

Table 2. Comparison of the anxiety scores of the IVTI patients before, during and after IVTI.

Group	Time		
	Before-IVTI	Immediately After IVTI	15 min. After IVTI
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Group 1	2.85±1.65 ^{Aa}	2.2±1.62 ^{Ab} (MD=-0.65)	0.74±1.13 ^{Ab} (MD=-2.11)
Group 2	2.67±1.66 ^{Aa}	2.51±1.80 ^{Aa} (MD=-0.16)	0.57±0.97 ^{Ab} (MD=-2.10)
Control Group	3.18±1.6 ^{Aa}	3.56±2.11 ^{Ba} (MD=0.38)	1.59±1.55 ^{Ba} (MD=-1.59)

$P_{group} = 0.001, P_{time} = 0.001, P_{time*group} = 0.002$

IVTI, Intravitreal Injection; MD, mean difference (for Before IVTI). Two-way Repeated Measure of ANOVA; LSD test for interaction term; ^{a,b,c} The difference between the times; ^{A,B} The difference between the groups

Table 3. Comparison of the pain scores of the IVTI patients during and after IVTI.

Group	Time		<i>p</i> ^b
	Immediately After IVTI	15 min. After IVTI	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Group 1	1.13±1.52 ^A	0.95±0.93 ^A	0.407
Group 2	1.34±1.53 ^A	0.91±0.87 ^A	0.009
Control Group	2.47±1.91 ^B	2.01±1.32 ^B	0.052
<i>p</i> ^a	<0.001	<0.001	

Bold *p* values are statistically significant ($p < 0.01$). IVTI, Intravitreal Injection. ^a Kruskal Wallis test; *p*^a This shows the difference between the groups for each time. ^b Mann whitney *u* test; *p*^b This shows the difference between the times for each group. ^{A,B} The difference between the groups.

Table 4. Comparison of the vital signs of the IVTI patients before and during IVTI.

Parameters	Groups			<i>p</i>
	Group 1 (n=73) Mean ± SD	Group 2 (n=74) Mean ± SD	Control Group (n=72) Mean ± SD	
Before-IVTI				
SBP (mmHg)	142.25±16.84	142.43±19.06	142.99±19.1	0.922
DBP (mmHg)	83.41±12.56	83.45±13.39	84.63±11.96	0.868
HR (min)	74.47±7.58	76.11±8.92	75.01±8.41	0.625
RR (min)	22.9±1.63	22.95±1.63	22.75±1.73	0.773
SpO2 (%)	93.71±1.67	94.05±2.04	93.74±1.79	0.273
Body temperature (C°)	36.57±0.18	36.57±0.21	36.6±0.18	0.214
During IVTI (3rd minute, one time)				
SBP (mmHg)	158.89±18.28 ^b	161.53±14.88 ^b	182.04±20.84 ^a	<0.001
DBP (mmHg)	90.86±10.16 ^b	92.32±9.9 ^b	99.49±8.8 ^a	<0.001
HR (min)	83.32±10.39 ^b	85.62±10.14 ^b	90.19±11.3 ^a	<0.001
RR (min)	23.29±2.27	23.54±1.95	23.78±2.36	0.370
SpO2 (%)	93.67±1.8	93.88±1.74	93.67±1.86	0.719
Body temperature (C°)	36.39±0.25	36.23±1.14	36.39±0.22	0.659

Bold *p* values are statistically significant ($p < 0.01$). Kruskal Wallis test; ^{a,b} The difference between the groups. IVTI, Intravitreal Injection; SBP, Systolic Blood Pressure; DBP, Diastolic Blood Pressure; HR, Heart Rate; RR, Respiratory Rate, SpO2, Percentage of Oxygenated Hemoglobin.

over, in this study, the music intervention used before the IVTI procedure was observed to reduce the anxiety levels of the patients during the injection, while the music intervention used during the IVTI reduced the anxiety levels of the patients after the injection. This suggests the music intervention as a method that can be used to reduce patients' anxiety both before and during IVTI. Our study findings support the positive effects of music intervention on anxiety, which have also been reported in the literature (8,20). However, Marekou et al. found similarities between the groups in terms of their ability to cope with stress, different from our study (24). Further, in contrast to our find-

ings, Bellan et al. found that music that was listened to before surgery was more effective in reducing patients' anxiety levels (23). This difference is thought to be attributed to the difference in the patient group in which the studies were conducted. The most common side effect caused by IVTI is pain at the injection site (5). The pain that occurs during the injection can affect the general comfort of the patients and may reduce patient cooperation in repeated injections (12). In this study, when the patients were asked whether they felt pain during injection, fewer patients in intervention groups were determined to experience pain compared to the control group. When patients were asked about the

Table 5. Comparison of the patient satisfaction of IVTI procedure

Variables	Group 1 (n=73)		Group 2 (n=74)		Control Group (n=72)		p
	n	%	n	%	n	%	
Very unsatisfied	-	-	-	-	-	-	
Unsatisfied	-	-	-	-	10	13.9	
Indecisive	4	5.5	4	5.4	35	48.6	<0.001
Satisfied	58	79.5	52	70.3	26	36.1	
Very satisfied	11	15.1	18	24.3	1	1.4	

Bold p values are statistically significant ($p < 0.01$). IVTI, Intravitreal Injection. ^a Chi-Square Test

severity of the pain experienced during and after injection, all patients reported having mild pain in both periods. This result is similar to the literature (5). Also, in our study, the severity of pain of patients in groups 1 and 2 was lower than reported in the literature for patients receiving IVTI (46). This finding suggests that music intervention may have positive effects on reducing the severity of pain in patients. In addition, music intervention during injection was found to be more effective in reducing the intensity of pain in patients in our study. The patients' pain scores were 4.162 ± 0.4762 for the music intervention group and 4.542 ± 0.5100 for the control group in a study evaluating the impact of music on the same group as ours, and the difference was not significant (8). Our study results differ from the study of Chen et al. in terms of both lower pain scores and significant differences between music intervention groups and control groups (8). The lower pain scores of the patients in this study may be related to the topical anesthesia given to them before IVTI. Furthermore, a relationship has been reported to be present in the literature between anxiety before invasive procedures and acute pain experienced after invasive procedures (17). The low anxiety scores of the patients in this study may have affected their pain scores.

Music can provide an interpretable stimulus that can prevent or alleviate anxiety by changing the focus of attention and eliciting positive memories from an earlier period in one's life. It is also believed that when the chosen music type is personalized and based on the patient preference, it evokes positive memories and leads to comfort in the listener (47). In the literature, it is stated that each individual may have a unique biological system that responds to a particu-

lar stimulus with a unique but consistent physiological response and perceived psychological experience. Therefore, patients' preferences, familiarity, cultural context, and past experiences are among the factors that can increase the success of music interventions (48). Considering the literature information, in this study, the patients listened to music they were familiar with and preferred to listen to in daily life. In the study, the pain and anxiety scores of the intervention groups were lower than the control group. Analysis was performed to determine whether the music type listened to affected this decrease. Although the scores were observed to be lower in some music types, the type of music listened to was determined not to have any effect on the anxiety and pain scores of the patients. This result suggests that listening to music is more effective than the music type. Besides, the fact that all the participants of the study have the same culture and that this type of music is widely listened to in this culture could have been an effective factor in this result. In order to reveal the effect of music types that change with the cultures, we believe that examining the effect of music types will contribute to the literature through studies to be conducted with patient groups with different cultural structures.

Furthermore, blood pressure values of all patients increased during injection compared to pre-injection levels. The intervention group, on the other hand, had significantly lower blood pressure (both systolic and diastolic) than the control group. Similar results were observed in the heart rate values of the patients. Heart rate and systolic blood pressure were found to decrease significantly in a study investigating the effect of music on cataract surgery compared to the control

group (20). Heart rate and systolic blood pressure did not vary between the groups in another study (21). Different results in the literature indicate the need for further studies to investigate the effects of music intervention on vital signs in detail.

Patients in the intervention groups were statistically significantly more satisfied than those in the control group ($p < 0.001$). Chen et al. investigated the effects of music intervention in IVTI patients and found that there was no statistically significant difference in patient satisfaction between the intervention and control groups ($p = 0.6275$) (8). The findings we obtained in the study in regards to patient satisfaction showed similarities with the literature, and satisfaction varied significantly among music intervention groups and controls, which was not the case in the literature. Unlike other studies involving ophthalmic surgery patients, the patient's music preference was entirely up to them in our study. It has been shown that the form of music preferred by patients may reduce anxiety and improve pain perception and tolerance (49). This is due to factors such as the individual's familiarity with the music they enjoy, as well as a sense of history and culture. With this knowledge, the significant difference may be attributed to the lower levels of pain and anxiety encountered by patients in the music interventions groups.

Turkish patients who received IVTI in the eye surgery clinic of a university hospital in western Turkey formed the sample of the study. Therefore, the results cannot be generalized to all IVTI patients. Although music intervention using the preferred music type of the patients has been revealed to have positive effects on pain, anxiety, blood pressure (systolic, diastolic) and heart rate values, and patient satisfaction, these positive effects can not be attributed to music intervention only. The fact that the researchers were not blinded to the experimental conditions may have also affected the result due to minor biases. Another limitation of the study is that measurable stress parameters (adrenocorticotrophic hormone and cortisol) could not be analyzed due to the limited budget. Last, the reliability of the data was limited to the information given by the patients since the data were obtained through a face-to-face interview method.

The study results proved that music intervention in IVTI patients reduces anxiety and pain levels. At the

same time, music intervention both before and during the injection had a positive effect on bringing down the anxiety level. It also showed that music intervention especially during the injection had a positive effect on bringing down the pain level. Additionally, results indicated that music intervention had a positive effect on heart rate and blood pressure values during the injection procedure. Based on the results of this study, music intervention may be considered an effective and reliable method to bring down the anxiety and the pain levels of the IVTI patients. Therefore, we suggest having music interventions both before and during the injection for the IVTI patients with the music type chosen by the patient itself.

Conflict-of-interest and financial disclosure

The author declares that she has no conflict of interest to disclose. The author also declares that she did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Küçümen RB, Yenerel NM. Diabetic macular edema and its treatment modalities. *Turk J Ophthalmol.* 2012;42(1):53-60.
2. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, Brucker AJ, Cunningham ET, D'Amico DJ, et al. Intravitreal injection technique and monitoring: Updated guidelines of an expert panel. *Retina.* 2014;34:1-18.
3. Coşkun M. Effects of intravitreal injection needle diameter on the intraocular pressure. *Anatol Clin.* 2018;23(3):143-6.
4. Storey PP, Tauqeer Z, Yonekawa Y, Todorich B, Wolfe JD, Shah SP, et al. The impact of prefilled syringes on endophthalmitis following intravitreal injection of ranibizumab. *Am J Ophthalmol.* 2019;199:200-8.
5. Rifkin L, Schaal S. Factors affecting patients' pain intensity during in-office intravitreal injection procedure. *Retina.* 2012;32(4):696-700.
6. Jeong KD, Kim JH, Kim JS, Hwang JH. Relationship between pain and injection site during intravitreal injection. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2016;57(6):930-4.
7. Kipnis G, Tabak N, Koton S. Background music playback in the preoperative setting: Does it reduce the level of preoperative anxiety among candidates for elective surgery? *J Perianesth Nurs.* 2016;31(3):209-16.
8. Chen X, Seth RK, Rao VS, Huang JJ, Adelman RA. Ef-

- fects of music therapy on intravitreal injections: A randomized clinical trial. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28(4):414-9.
9. Senra H, Macedo A, Nunes N, Balaskas K, Aslam T, Costa E. Psychological and psychosocial interventions for depression and anxiety in patients with age-related macular degeneration: A systematic review. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;27(8):755-73.
 10. Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:939-46.
 11. Beasley R. Pre-procedural education on anxiety levels during intravitreal injections. *International Journal of Ophthalmic Practice.* 2011;2(1):20-7.
 12. Segal O, Segal-Trivitz Y, Nemet AY, Cohen P, Geffen N, Mimouni M. Anxiety levels and perceived pain intensity during intravitreal injections. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(2):203-4.
 13. Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, et al. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain.* 2005;119(1-3):16-25.
 14. Jiménez-Jiménez M, García-Escalona A, Martín-López A, De Vera-Vera R, De Haro J. Intraoperative stress and anxiety reduction with music therapy: A controlled randomized clinical trial of efficacy and safety. *J Vasc Nurs.* 2013;31(3):101-6.
 15. Bae I, Lim HM, Hur MH, Lee M. Intra-operative music listening for anxiety, the BIS index, and the vital signs of patients undergoing regional anesthesia. *Complement Ther Med.* 2014;22(2):251-7.
 16. Poulsen MJ, Coto J. Nursing music protocol and postoperative pain. *Pain Manag Nurs.* 2018;19(2):172-6.
 17. Ciğerci Y, Kısacık GÖ, Özyürek P, Çevik C. Nursing music intervention: A systematic mapping study. *Complementary Ther Clin Pract.* 2019;35:109-20.
 18. Wu PY, Huang ML, Lee WP, Wang C, Shih WM. Effects of music listening on anxiety and physiological responses in patients undergoing awake craniotomy. *Complement Ther Med.* 2017;32:56-60.
 19. Dileo C, Bradt J. Music therapy: Applications to stress management. In: Lehrer PM, Woolfolk RL, Sime WE, editors. *Principles and practice of stress management.* New York: Guilford Press; 2007. 519-42 p.
 20. Wiwatwongwana D, Vichitvejpaisal P, Thaikruea L, Klaphajone J, Tantong A, Wiwatwongwana A, et al. The effect of music with and without binaural beat audio on operative anxiety in patients undergoing cataract surgery: A randomized controlled trial. *Eye.* 2016;30(11):1407-14.
 21. Choi S, Park SG, Bellan L, Lee HH, Chung SK. Crossover clinical trial of pain relief in cataract surgery. *Int Ophthalmol.* 2018;38(3):1027-33.
 22. Cruise CJ, Chung F, Yogendran S, Little D. Music increases satisfaction in elderly outpatients undergoing cataract surgery. *Can J Anaesth.* 1997;44(1):43-8.
 23. Bellan L, Gooi A, Rehsia S. The Misericordia Health Centre cataract comfort study. *Can J Ophthalmol.* 2002;37(3):155-60.
 24. Merakou K, Varouxi G, Barbouni A, Antoniadou E, Karageorgos G, Theodoridis D, et al. Blood pressure and heart rate alterations through music in patients undergoing cataract surgery in Greece. *Ophthalmol Eye Dis.* 2015;11(7):7-12.
 25. Cline ME, Herman J, Shaw ER, Morton RD. Standardization of the visual analog scale. *Nurs Res.* 1992;41(6):378-80.
 26. Yılmaz E, Birer Z, Baydur H. The effect of therapeutic touch performed during cataract surgery on anxiety and patient satisfaction. *J Clin Exp Invest.* 2016;7(1):52-62.
 27. Williams VS, Morlock RJ, Feltner D. Psychometric evaluation of a visual analog scale for the assessment of anxiety. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:57.
 28. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, Tracy MF, Skaar DJ, Guttormson JL, et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(22):2335-44.
 29. Eti Aslan F. The assessment methods of pain. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi.* 2002;6(1):9-16.
 30. Arslan M, Albaş S, Küçükdem HS, Pamuk G, Can H. The evaluation of pain treatment the effectiveness in palliative cancer patients with visual analog scale *Fam Pract Palliat Care.* 2016;1(1):5-8.
 31. Wu KL, Chen SR, Ko WC, Kuo SY, Chen PL, Su HF, et al. The effectiveness of an accessibility-enhanced multimedia informational educational programme in reducing anxiety and increasing satisfaction of patients undergoing cardiac catheterisation. *J Clin Nurs.* 2014;23(13-14):2063-73.
 32. Comeaux T, Steele-Moses S. The effect of complementary music therapy on the patient's postoperative state anxiety, pain control, and environmental noise satisfaction. *Medsurg Nurs.* 2013;22(5):313-8.
 33. Sven-Olof Trängeberg Ö, Stomberg MW. Listening to music during regional anesthesia: patients' experience.

- riences and the effect on mood. *J Perianesth Nurs*. 2013;28(5):291-7.
34. Millan-Calenti JC, Lorenzo-Lopez L, Alonso-Bua B, De Labra C, Gonzalez-Abraldes I, Maseda A. Optimal non-pharmacological management of agitation in Alzheimer's disease: Challenges and solutions. *Clin Interv Aging*. 2016;11:175-84.
 35. Heiderscheid A, Breckenridge SJ, Chlan LL, Savik K. Music preferences of mechanically ventilated patients participating in a randomized controlled trial. *Music Med*. 2014;6(2):29-38.
 36. Livingston, G., Kelly, L., Lewis-Holmes, E., Baio, G., Morris, S., Patel, N., et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sensory, psychological, and behavioral interventions for managing agitation in older adults with dementia. *Health Technol Assess*. 2014;18(39):1-226.
 37. Robb SL, Carpenter JS, Burns DS. Reporting guidelines for music-based interventions. *J Health Psychol*. 2011;16(2):342-52.
 38. Uyar M, Akın Korhan E. The effect of music therapy on pain and anxiety in intensive care patients. *Agri*. 2011;23(4):139-46.
 39. Twiss E, Seaver J, Mccaffrey R. The effect of music listening on older adults undergoing cardiovascular surgery. *Nurs Crit Care*. 2006;11(5):224-31.
 40. Richards T, Johnson J, Sparks A, Emerson H. The effect of music therapy on patients' perception and manifestation of pain, anxiety, and patient satisfaction. *Medsurg Nurs*. 2007;16:7-14.
 41. Bremner MN, Blake BJ, Wagner VD, Pearcey SM. Effects of reiki with music compared to music only among people living with HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2016;27(5):635-47.
 42. Evans D. The effectiveness of music as an intervention for hospital patients: A systematic review. *J Adv Nurs*. 2002;37(1):8-18.
 43. Rothenhäusler HB, Grieser B, Nollert G, Reichart B, Schelling G, Kapfhammer HP. Psychiatric and psychosocial outcome of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective 12-month follow-up study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27(1):18-28.
 44. Berger V, Munk MR, Lersch F, Wolf S, Ebnetter A, Zinkernagel MS. Association of intravitreal injections with blood pressure increase. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(1):87-90.
 45. McCaffrey R, Freeman E. Effect of music on chronic osteoarthritis pain in older people. *J Adv Nurs*. 2003;44(5):517-24.
 46. Roth DB, Scott IU, Gulati N, Prenner J. Patient perceptions of discomfort and changes in vision and functional status associated with intravitreal triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3):492-4.
 47. De Oliveria AM, Radanovic M, De Mello PCH, Buchain PC, Vizzotto ADB, Celestino DL, et al. Nonpharmacologic interventions to reduce behavioral and psychological symptoms of dementia: A systematic review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:218980.
 48. Stouffer JW, Shirk BJ, Polomano CR. Practice guidelines for music interventions with hospitalized pediatric patients. *J Pediatr Nurs*. 2007;22(6):448-56.
 49. Knox D, Beveridge S, Mitchell LA, MacDonald RA. Acoustic analysis and mood classification of pain-relieving music. *J Acoust Soc Am*. 2011;130(3):1673-82.

Comparison of two different augmentation techniques

İki kemik arttırım yönteminin karşılaştırılması



Abstract

Aim: This study aims to compare Guided Bone Regeneration (GBR) performed using autogenous block graft to particulate autograft with xenograft from physicians' and patients' perspectives.

Methods: 30 systemically healthy individuals participated in this study. GBR using block graft (GBR-BAX) was performed in 15 of the patients and GBR using particulate autograft with xenograft (GBR-PAX) was performed in the other 15 patients. Bone thickness was recorded preoperatively and in the 6th month postoperatively. Bleeding, hematoma, flap dehiscence, infection, and paresthesia were evaluated. Patients were requested to record pain intensity and swelling levels using the visual analog scale (VAS) on the 3rd, 7th, and 14th days after surgery. The swelling levels were also recorded by a clinician on the 3rd, 7th, and 14th days after surgery. The cost of the surgery, the time spent on preparing the patient for the surgery, the time spent during the surgery, and the fatigue levels of the physician resulting from surgery were also determined.

Results: Both GBR-BAX and GBR-PAX provided significant bone gain. Bleeding, hematoma, flap dehiscence, infection, and paresthesia levels found also similar. Both techniques caused similar pain, swelling, and discomfort on the 3rd, 7th, and 14th days. VAS results showed no differences in terms of pain and discomfort. GBR-BAX was found more time-consuming in both preparation and surgical period and tiring for the physician but was less costly compared to GBR-PAX.

Conclusion: Within the limitation of the present study, GBR with autogenous block graft and particulate autograft plus xenograft provided similar bone gain and caused similar complications, pain, and discomfort. In terms of efficacy, none of the two techniques was found superior to the other; however, block graft was more time-consuming, tiring, and costly.

Keywords: block graft; guided bone regeneration; pain; xenograft.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, otojen blok greft veya partikül otogreft ve ksenogreft ile uygulanan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) uygulamalarını hekim ve hasta açısından karşılaştırmaktır.

Yöntemler: Bu çalışmaya sistemik olarak sağlıklı olan 30 birey katıldı. 15 hastaya blok greft ile (YKR-BOK) YKR ve 15 hastaya partiküler otogreft ve ksenogreft (YKR-POK) ile YKR uygulaması yapıldı. Kemik kalınlıkları ameliyat öncesi ve 6. ayda kaydedildi. Kanama, hematoma, flep açılması, enfeksiyon ve uyuşma değerlendirildi. Hastalardan ameliyat sonrası 3., 7. ve 14. günlerde görsel analog skala ile ağrı ve şişlikleri kaydetmeleri istendi. Şişlik, ameliyattan sonraki 3., 7. ve 14. günlerde bir klinisyen tarafından kaydedildi. Maliyet, hasta hazırlık süresi, ameliyat süresi ve hekimin ameliyattan kaynaklanan yorgunluğu da belirlendi.

Bulgular: YKR-BOK ve YKR-POK uygulamaları önemli ölçüde kemik kazanımı sağladı. Her iki uygulama sonrası kanama, hematoma, flep ayrılması, enfeksiyon, uyuşma seviyeleri de benzer bulundu. Her iki teknik de 3., 7. ve 14. günlerde benzer ağrı, şişlik ve rahatsızlığa neden oldu. Sonuçlar ağrı ve rahatsızlık açısından farklılık göstermedi. YKR-BOK'nin hem hazırlık hem de cerrahi dönemde daha fazla zaman alıcı ve hekim için yorucu olduğu ancak YKR-POK'e göre daha az maliyetli olduğu bulundu.

Sonuç: Bu çalışmanın sınırlamaları dahilinde, otojen blok greft veya partikül otogreft artı ksenogreft ile benzer kemik kazanımı sağlandı ve teknikler benzer komplikasyonlara, ağrıya ve rahatsızlığa neden oldu. Etkinlik açısından iki teknikten biri diğerine üstün bulunmadı, ancak blok greft daha fazla zaman alıcı ve maliyetli bununla birlikte hekim açısından daha yorucuydu.

Anahtar Sözcükler: ağrı; blok greft; ksenogreft; yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu

Hatice Balci Yuce¹, Zekeriya Tasdemir²

¹ Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Tokat Gaziosmanpaşa University

² Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Erciyes University

Received/Geliş : 09.11.2021

Accepted/Kabul: 16.02.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1034650

Corresponding author/Yazışma yazarı

Hatice Balci Yuce

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye
E-mail: htbalci@gmail.com

ORCID

Hatice Balci Yuce: 0000-0003-3574-9751
Zekeriya Tasdemir: 0000-0003-0359-2462

INTRODUCTION

Long-term partial or complete edentulousness causes anatomical, physiological and psychological effects and reduces the life quality of the patients (1,2). Physiological alterations such as changes in the salivary secretion, lack of appetite and taste sensation, and psychological changes such as low self-esteem, avoiding smiling and sadness might arise with edentulousness (3-6). Dental implants can easily reverse these adverse situations by restoring lost teeth (3,6,7). However, along with bone resorption in the edentulous area, anatomic structures such as the maxillary sinus, mandibular canal, and mental foramen become closer to the alveolar crest, and the risk of complications associated with implant surgeries increases (8-10). Many advanced surgical augmentation techniques are introduced at this point and provide the necessary bone harvesting (8,9,11-15). However, an ideal method for bone augmentation that has low risk and morbidity, is easy to apply, and well-tolerable by the patient and the physician was not determined yet.

Block graft (BG) procedure is a highly advanced, reliable, and predictable technique for increasing alveolar bone width in patients with inadequate bone volume for dental implant placement (16-20). Severe deficiency in the bone necessitates graft use in larger quantities. Studies report over 100% bone gain after autogenous BG procedure (16,17). The major advantages of the BG procedure are relatively larger amounts and the autogenous character of the grafts. In addition to advantages, there are some disadvantages of the technique such as second surgery for the donor site, resorption of the graft, mucosal dehiscence, donor site morbidity, and ecchymosis (16,18-21). To avoid disadvantages of BG such as second surgical area and donor site morbidity, researchers adapted the guided tissue regeneration method for bones and another autogenous bone technique, guided bone regeneration (GBR) has arisen (11,12,16,17,22). This method is briefly the formation of bone under a membrane used as a roof. The structure of the membrane is also important. In order to stay firm and not collapse, it should have a tight and robust structure that can protect its shape. One of the most commonly used membranes is polytetrafluoroethylene (PTFE) the efficacy in GBR was well-documented (17,23).

In order to find an optimal augmentation method, numerous researchers are involved in a large number of studies. Most of the studies compare the efficacy of different graft types and different membranes with autogenous block grafts (16,17,24-26). Recently, Santana et al. suggested that platelet-derived growth factor combined with a composite bone ceramic graft provided similar bone gain compared to autogenous block graft (25). In contrast, Gultekin et al. reported increased bone width at first but also found increased bone resorption after GBR procedure (16). de Freitas also suggested GBR with bone morphogenetic protein as a realistic alternative for BG with optimal wound healing (26). Nonetheless, no study reported a clear superiority of these techniques from one to another.

All bone augmentation techniques are highly advanced techniques that require experience, updated knowledge, and capability. Studies show the success, potential risks and complications, and prognosis of the techniques. However, no study evaluated GBR with BG plus xenograft or GBR with particulate autograft plus xenograft techniques from the point of view of the patients and the physician. Therefore, the present study aimed to evaluate these two techniques both from the perspective of physicians and patients evaluating the cost of the materials used, time for surgery preparation, time of surgery, postoperative fatigue of the operating physician, pain, discomfort, and swelling of the patient with VAS scale, bone gain with cone-beam computed tomography (CBCT) measurements and complications.

MATERIALS AND METHODS

The present study was prepared considering the STROBE checklist, a checklist of items that should be included in reports of observational studies.

Study Population

The study population consisted of the patients referred to Erciyes University Faculty of Dentistry Department of Periodontology between January 2017 and June 2018. All patients admitted to the clinic with a complaint of tooth loss and inadequate alveolar crest (crest width <4mm) and request for dental implant placement were examined. Intraoral examination of the pa-

tients was performed and panoramic films were taken. Alveolar bone width was analyzed by cone-beam computerized tomography (CBCT). Alternative treatment methods for increasing alveolar bone width were explained to each patient. Patients' choice of treatment was considered and patients who accepted either GBR with BG or GBR with particulate autograft plus xenograft procedures were enrolled in the present study. Therefore, two study groups GBR with BG plus xenograft (GBR-BAX) and GBR with particulate autograft plus xenograft (GBR-PAX) were created. The study protocol was reviewed and approved by the local ethics committee Erciyes University Clinical Researches Ethics Committee (approval number: 2018/101, date: 23.02.2018). Informed written consent was obtained from all patients.

Inclusion criteria were 1) 30 to 62 years of age 2) systemically healthy 3) no smoking 4) no use of medications for the previous 6 months 4) no pregnancy and lactation 5) no contraindications for periodontal surgery.

Exclusion criteria were the existence of systemic diseases, pregnancy/lactation, smoking, use of medication, and contraindication for periodontal surgery.

Clinical Procedures

All periodontal examinations were performed by one experienced examiner. Non-surgical periodontal treatment of the patients was performed within two weeks after initial examination by the same clinician and patients received oral hygiene instructions. Four weeks after non-surgical periodontal treatment, patients were appointed for surgical procedures.

All surgeries were performed by the same clinician who is experienced in periodontal and implant surgeries. All procedures were performed in the posterior region in either the right or left quadrant of the maxilla.

GBR with Block Graft Procedure (Figure 1)

0.2% chlorhexidine mouthwash was used for intraoral asepsis. The mouth and lower portion of the face were cleaned with 10% povidone-iodine. Infiltration anesthesia was performed in the relevant area. An incision was made and a full-thickness flap was elevated. A 10x7mm graft area was marked and the bone incision was made with piezo-electrical (EMS, Nyon, Switzerland) and rotational instruments. The block thickness

was measured with a periodontal probe. After 4 mm thickness was obtained, the graft was harvested and placed in sterile saline solution. Bleeding in the donor area was taken under control with a hemostatic agent (Surgicel, Ethicon Comp., New Jersey, USA). Grafts were fixed with a 1.5 mm diameter osteosynthesis screw (Lorenz, Zimmer Biomet, Indiana, USA). The space between the block and crest was filled with autogenous bone grafts obtained with a scrapper. The sharp corners and edges of the block were rounded to prevent exposure and 0.2 cc xenograft was placed under a collagen membrane in order to prevent resorption of the block graft and collagen membrane was placed. For tension-free closure, the periost was separated from the flap and the flap was flexed with the dissection with a blind scissor. Flaps were closed without tension. The flap was sutured with a monofilament polyamide 4.0 suture (Medipac, Stavrochori – Kilkis, Greece). Patients were warned to avoid tooth brushing until two weeks after surgery in order to avoid physical trauma to the wound area.

GBR with particulate autograft plus xenograft procedure (Figure 2)

0.2% chlorhexidine mouthwash was used for intraoral asepsis. The mouth and lower portion of the face were cleaned with 10% povidone-iodine. Infiltration anesthesia was performed in the relevant area. An incision was made and a full-thickness flap was elevated. De-cortication was performed in the relevant area. A non-resorbable polytetrafluoroethylene (PTFE, Medipac, Stavrochori – Kilkis, Greece) membrane was placed in the edentulous area to serve as a frame. Then the PTFE membrane was fixed with 3mm titanium pins (Sedanta, Pinfix, Istanbul, Turkey) in the palatal region. The region was filled with a mixture of autogenous graft obtained from the neighboring area of the same quadrant of maxilla (no need for a second surgery or wound) and xenografts (1cc, Tutobone, Integral, Ankara, Turkey). After the membrane was shaped, avoiding any collateral damage to neighboring teeth, the membrane was fixed into the vestibule area with 3mm titanium pins (Sedanta, Pinfix, Istanbul, Turkey). After immobilization of the bone particles under the membrane, a final fixation of the membrane was made. For tension-free closure, the periost was separated from the flap

Table 1: Age and gender of the study groups.

	GBR-AX	GBR-BG	p values
Age			
Mean± SD	49.5±7.7	46.5±10.4	p>0.05
Min-max	37-62	30-61	
Gender n (%)			
Female	8 (53.3%)	7 (46.7%)	p>0.05
Male	7 (46.7%)	8 (53.3%)	

GBR-AX: Guided bone regeneration with autograft+xenograft group, GBR-BG: Guided bone regeneration with block graft group. Chi-square test and Mann Whitney U test were used. p<0.05 was considered statistically significant.

Table 2: Alveolar bone width and complications in the study groups.

	GBR-AX	GBR-BG	p values
Baseline bone thickness	3.04±0.32	3.12±0.38	p>0.05
6 th -month bone thickness	6.51±1.74	6.46±1.1	p>0.05
Bleeding	0	1(%6.7)	p>0.05
Hematoma	1(%6.7)	0	p>0.05
Flap dehiscence	2(13.3%)	1(%6.7)	p>0.05
Infection	2(13.3%)	1(%6.7)	p>0.05
Numbness	0	0	-

GBR-AX: Guided bone regeneration with autograft+xenograft group, GBR-BG: Guided bone regeneration with block graft group. Chi-square test and independent t test were used. p<0.05 was considered statistically significant.

and the flap was flexed with the dissection with a blind scissor. The flaps were closed without tension. The flap was sutured with a polyamide 4.0 suture (Medipac, Stavrochori – Kilkis, Greece). Patients were warned to avoid tooth brushing until two weeks after surgery in order to avoid physical trauma to the wound area.

All patients, regardless of the surgical procedure, were prescribed an antibiotic (amoxicillin-clavulanic acid, 1000 mg ×2, Augmentin, Glaxo Smith Kline, Brentford, UK), analgesic (Dexketoprofen Trometamol, 25 mg x2, Arvels, Ufsa, Istanbul, Turkey) and antiseptic (0.12% chlorhexidine, oral gavage x2, Klorhex, Drogosan, Ankara, Turkey) for 5 days after surgery.

A soft diet was suggested and post-operational care was instructed to all patients. Sutures were removed after 14 days.

CBCT Measurements

CBCT with a slice thickness of 0.1 mm was taken from all patients before and after surgical procedures (Figure 3) (NNT imaging, Verona, Italy, NewTom software, CA, USA). All CBCT measurements were performed by a calibrated examiner. The reproducibility

of the measurements was tested before the onset of the study. 10 CBCT imaging randomly selected from the study population, 5 from the GBR-BAX group and 5 from the GBR-PAX group, were evaluated for examiner calibration. Repeat measurements were recorded one week after. Measurements of the study were performed when no difference was found between the repeated measurements and the measurements showed a 99% consistency, (an r-value of 0.99 between the two measures).

Evaluation of the postoperative pain and swelling

Postoperative pain was assessed on the 3rd, 7th, and 14th days after surgery with a visual analog scale (VAS). On the scale, the left end of the graphic represented the absence of pain (score 0) and the right end represented the most severe pain (score 10).

The swelling was assessed both by the patients themselves and by a physician. Patients were recorded swelling via the VAS scale. On the scale, the left end of the graphic represented the absence of swelling (score 0) and the right end represented the most severe swelling (score 10).

Table 3: Pain and researcher-evaluated swelling scores of the study groups.

	GBR-AX	GBR-BG	p values
Pain 3 rd day			
Mean± SD	7.2±1.37	6.96±0.83	p>0.05
Min-max	5-10	5-8	
Pain 7 th day			
Mean± SD	5.33±1.44	5.23±1.29	p>0.05
Min-max	2-8	2-8	
Pain 14 th day			
Mean± SD	1.13±1.95	0.96±1.5	p>0.05
Min-max	0-5	0-4	
Swelling 3 rd day (Patient report)			
Mean± SD	7.13±1.35	6.86±1.24	p>0.05
Min-max	6-10	5-9	
Swelling 3 rd day (Researcher assessment)			
Mean± SD	5.0±1.25*	4.66±0.97*	p>0.05
Min-max	2-7	3-6	
Swelling 7 th day (Patient report)			
Mean± SD	4.86±1.76	5.33±0.81	p>0.05
Min-max	1-8	4-6	
Swelling 7 th day (Researcher assessment)			
Mean± SD	2.80±1.14*	3.0±1.19*	p>0.05
Min-max	1-5	2-6	
Swelling 14 th day (Patient report)			
Mean± SD	2.53±1.18	2.53±0.63	p>0.05
Min-max	1-5	2-5	
Swelling 14 th day (Researcher assessment)			
Mean± SD	0.60±0.91*	0.53±1.06*	p>0.05
Min-max	0-3	0-4	

*p<0.05 vs patients self-reported swelling scores. Chi-square test, independent t test and Mann Whitney U test were used. GBR-AX: Guided bone regeneration with autograft+xenograft group, GBR-BG: Guided bone regeneration with block graft group. min: minimum, max. maximum, SD: standard deviation.

For the swelling evaluation, to obtain objective results, a 15sc video footage was recorded for each patient. Then the recordings were watched by an unbiased clinician who was unaware of the study and a swelling score was determined for each patient.

Any complication such as bleeding, hematoma, flap dehiscence, infection, and numbness presence was recorded as score ‘1’, and absence was recorded as score ‘0’.

Operational parameters

All materials used for surgical operations were obtained from the inventory of the periodontology clinic and recorded by the staff immediately after the operation.

The time for preparation of the patient and time for surgery was recorded by the staff of the periodontology clinic.

Table 4: Comparison of time for patient preparations, time for surgery and fatigue of the operating physician in study groups.

	GBR-BG	GBR-AX	
Time for preparation of the patient (min, recorded by the nurse)			
Mean±SD	7.6±3.24	5.53±2.11	P<0.05
Time for surgery (min, recorded by the nurse)			
Mean±SD	92±24	78±14	P<0.05
Fatigue of the physician after surgery (VAS scale)			
Mean±SD	7.2±2.0	5.4±1.2	P<0.05

Chi-square test, independent t test and Mann Whitney U test were used. GBR-AX: Guided bone regeneration with autograft+xenograft group, GBR-BG: Guided bone regeneration with block graft group. SD: standard deviation, VAS: visual analog scale.

A VAS scale was filled by the nurse immediately after the operation by asking the physician. On the scale, the left end of the graphic represented the absence of fatigue (score 0) and the right end represented the most severe fatigue (score 10).

Statistical Analysis

A power analysis was performed based on a previous study with a similar study design (27, 28). 30 patients provided 85% power. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test the normality of the data. Descriptive statistics were done for gender and age. Data were presented as mean±SD or percentage as appropriate. Results and statistical analysis were elaborated with the Statistical Package for the Social Sciences package program version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). One Sample KS test was used as the normality test. For parametric tests, independent t-test and chi-square test were used and for non-parametric tests, Mann Whitney U was used. $p<0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

30 Patients (15 Females and 15 Males) were included in the present study. The mean age of the GBR-BAX group was 46.50 (ranging from 30 to 61) (Table 1) and the mean age of the GBR-PAX group was 49.50 (ranging from 37 to 62). No statistical difference was observed regarding demographic data between groups ($p>0.05$).

All patients complied with all post-operative appointments.

Baseline alveolar bone thickness values were similar in the groups ($p>0.05$). Both GBR-BAX and GBR-PAX provided similar bone gain and postoperative alveolar bone thickness at the 6th month was also similar ($p>0.05$). Alveolar bone values of baseline and 6th month were shown in Table 2.

Regarding complications mean scores of the GBR-PAX and GBR-BAX groups were, mean bleeding scores 0 vs 1, mean hematoma scores 1 vs 0, mean flap dehiscence scores 2 vs 1, mean infection scores 2 vs 1 and mean numbness scores 0 vs 0, respectively (Table 2).

No patients complained about a serious complication or any discomfort. In line with postoperative instructions given to the patients, no analgesics were used after operations. In terms of pain and discomfort, VAS scale results showed similar values between groups. All patients reported medium to high pain levels on the postoperative 3rd day (7.2 for GBR-PAX and 6.90 for GBR-BAX), however, pain decreased with time and most of the patients reported no pain on the 14th day. There were no significant differences regarding pain levels ($p>0.05$) on postoperative 3rd, 7th, and 14th days (Table 3).

As for the swelling, patients reported higher swelling scores, however; levels recorded by a physician were lower than those of the patients on the 3rd, 7th, and 14th days ($p<0.01$). The swelling scores recorded both by the patients themselves and by the researchers, exhibited no difference between study groups ($p>0.05$) and swelling values decreased on 14th day (Table 3).

Operational parameters (Table 4)

The cost of the materials used for the procedure was higher in the GBR-PAX group compared to the GBR-BAX group ($p<0.05$). Time for preparation of

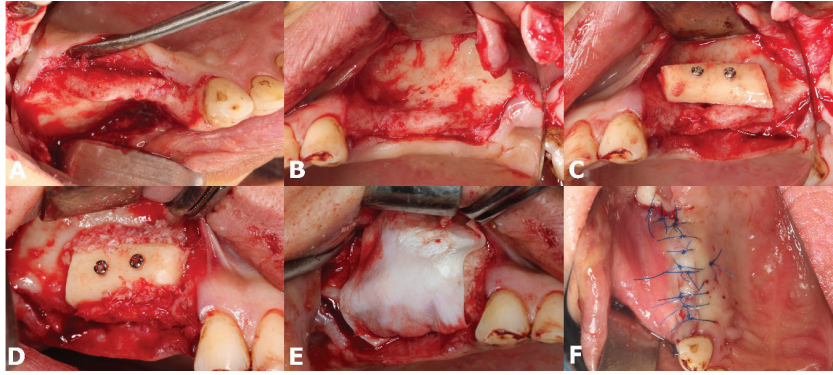


Figure 1. Representative clinical photographs of guided bone regeneration with autogenous block graft procedure

A: Baseline photograph, B, C, D, E, and F photographs of operational phases

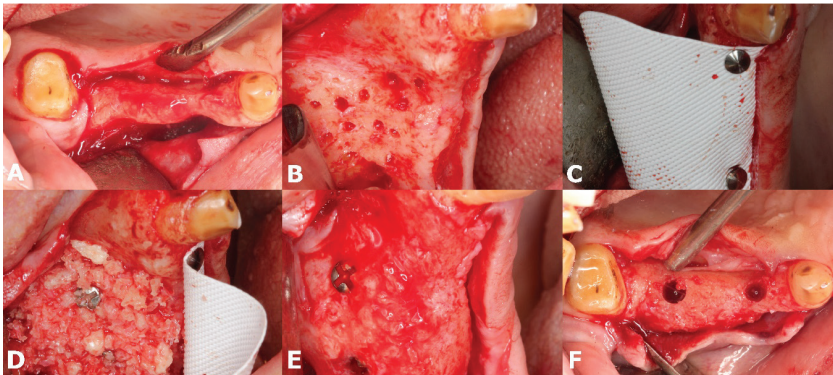


Figure 2. Representative clinical photographs of guided bone regeneration with particulate autograft+xenograft procedure

A: Baseline photograph, B, C, D, and E photographs of operational phases, F: 6th month photograph immediately before implant placement.

the patient and time for surgery was higher in the GBR-BAX group than those of the GBR-PAX group ($p < 0.05$). Parallel to the time of surgery, fatigue of the operating physician was also higher in the GBR-BAX group compared to the GBR-PAX group ($p < 0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION

The present study compared the most common two methods of alveolar bone augmentation as autogenous block graft and guided bone regeneration with autograft plus xenograft with PTFE membranes in terms of patient comfort and complications. Present results suggested that both autogenous block graft and GBR with autograft-xenograft and PTFE membranes are well-tolerated by the patients, provided similar bone gain, and caused similar complications.

For a long time, autogenous block grafts were considered the most optimal method for increasing alveolar width (9,13,17,19,24,27,28). The effectiveness of an autogenous block graft in bone gain is indispensable. However, donor site morbidity is a major drawback for both intraoral and extra-oral harvested autogenous block graft (20,21,27,29). Another disadvantage of autogenous BG is the fast resorption time and relatively less osteoconductive capacity compared to other graft materials or substitutes such as xenograft (18,20,30-32). This also implies particulate autografts. Faster resorption might cause decreased remaining bone width after the augmentation procedure. In order to overcome this situation, alternative approaches such as combining xenografts with autogenous grafts were evaluated and a great success rate for this approach was suggested in the literature (31,33,34).

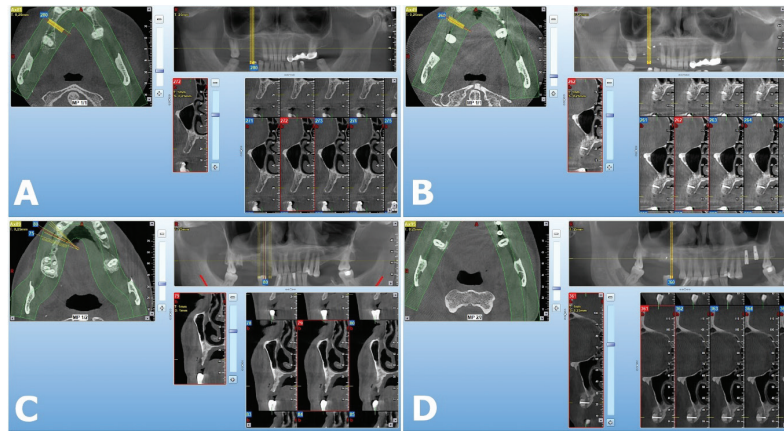


Figure 3. Representative CBCT images of the groups

A: Representative pre-operative CBCT image of guided bone regeneration with autogenous block graft group **B:** Representative post-operative CBCT image of guided bone regeneration with autogenous block graft group **C:** Representative pre-operative CBCT image of particulate autograft+xenograft surgery **D:** Representative post-operative CBCT image of particulate autograft+xenograft surgery

Recently, Ersanlı et al. demonstrated that autogenous bone block provided over 4 mm bone gain in the severely atrophic maxilla (28). The autogenous bone block might be more resistant to bone resorption compared to particulate autogenous graft (20) (18, 30). Meloni et al. reported that the autograft and xenograft combination provided a high implant survival rate and bone augmentation in severe atrophic alveolar bone (34). Monje et al. also demonstrated a great increase in the alveolar bone crest with the use of an autogenous block graft and xenograft combination (33). Supporting their study, Galindo-Moreno et al. found that autograft+xenograft application had higher cellularity and biological activity compared to the autograft+allograft combination (35). However, a most recent systematic review pointed out that implant success and survival were similar and no clinically significant difference was observed among the used materials regardless of the type of graft or material (36). As present results demonstrated, there was no difference in bone gain and remaining bone width after either GBR-BAX or GBR-PAX procedures. We used autografts in both GBR-BAX and GBR-PAX procedures and covered grafts with collagen membrane in GBR-BAX group and PTFE membrane in GBR-PAX group. Therefore, similar bone gain and similar results might be plausible due to the similar osteogenic and osteoinductive capacity of autografts.

All grafting procedures were performed in the posterior region of the maxilla. Resorption of the harvested graft was suggested to be faster in the maxilla compared to the mandible (18,30). Nonetheless, no significant resorption and decrease in the alveolar width were observed in the present study. Implants were placed in the 6th month with a second surgery. PTFE membrane used in GBR-PAX group is a non-resorbable membrane that requires to be removed as a major disadvantage of non-resorbable membranes (17,23). However, in the present study, membranes were removed before the implant placement, so that no surgery to remove the membrane was performed and the drawback of the PTFE membrane has been overcome.

In regards to complications after surgeries, all patients reported similar levels of pain and swelling. The researcher's evaluation of swelling was also indifferent between groups. In addition, bleeding, hematoma, flap dehiscence, infection, and numbness scores were also found to be similar and low compared to the literature (20,21,29). The possibility of complications can be reduced by the experience and careful work of the physician.

Bone augmentation surgeries are highly invasive procedures that might frighten patients with the possibility of severe pain. Less painful procedures may be the reason for the preference for patients. On the other hand, assessment of pain is important, as pain

may be associated with postoperative complications such as infection(21,29). Even so, the subjective character makes it difficult to observe and pain is a difficult phenomenon to assess because it is easily affected by physical and physiologic features (37,38). There are various methods for pain measurement, and VAS is a reliable method for measuring pain and is commonly used to evaluate postoperative pain after dental surgeries (21,28,29,31,36-39). VAS evaluations of groups showed no significant difference in pain. Both techniques were well-tolerated by the patients.

As a new perspective in this study relative to other studies in the literature, we evaluated the procedures in regard to the cost, time, and fatigue of the clinician. BG is a demanding major surgery in terms of risks and complications (20,21,28,29). The higher the risk of surgery, the greater the stress on the physician. Therefore, we evaluated the postoperative fatigue of the operating physician after GBR with either block or particulate graft procedures. Even though more materials such as xenograft and pin were not used, GBR-BAX was found to be a more demanding, tiring, and time-consuming procedure for both staff and physicians compared to GBR-PAX procedure. Due to the requirement for more materials, the cost of the operations was higher in GBR-PAX group than those of the GBR-BAX group.

The present results should be interpreted considering the limitations of the present study which are; the small number of participants, involvement of only two bone augmentation techniques, and lastly involvement of only autograft plus xenograft procedures.

Within the limitation of this study, GBR with either autogenous block graft or particulate autograft plus xenograft provided similar bone gain and caused similar complications, pain, and discomfort. In terms of efficacy, none of the two techniques was found superior to the other; however, block graft was more time-consuming, tiring, and less costly. Much work has been done and is still being done on implant surgery, bone augmentation techniques, and materials; so this situation is about to turn into the pollution of data. Too much information was covered in previous studies, but even more, is waiting to be found. The community created by all these publications and researchers is very tempting, shiny, and crowded but misleading and exhausting. For this reason, it is quite an inconve-

nient process to draw the right information from the right research in such an environment and interpret it correctly. In this study, we tried to reveal the relatively undervalued sides of the two methods currently used. And hopefully, the present article could help clinicians to choose the best method for themselves and their patients.

Acknowledgments

We sincerely thank the Erciyes University Faculty of Dentistry Department of Periodontology staff and research assistants for their assistance in preparing the present study.

Conflict-of-interest and financial disclosure

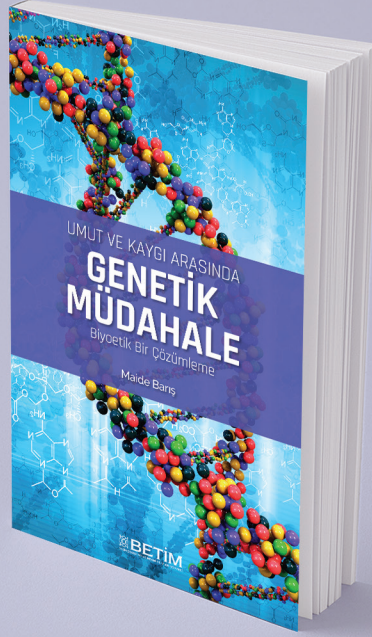
The author declares that she has no conflict of interest to disclose. The author also declares that she did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, Flaxman A, Naghavi M, Lopez A, et al. Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. *J Dent Res.* 2013;92(7):592-7.
2. White D, Tsakos G, Pitts N, Fuller E, Douglas G, Murray J, et al. Adult Dental Health Survey 2009: common oral health conditions and their impact on the population. *Br Dent J.* 2012;213(11):567.
3. Reisine S, Freilich M, Ortiz D, Pendrys D, Shafer D, Taxel P. Quality of life improves among post-menopausal women who received bone augmentation during dental implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(12):1558-62.
4. Smith B, Baysan A, Fenlon M. Association between Oral Health Impact Profile and General Health scores for patients seeking dental implants. *J. Dent.* 2009;37(5):357-9.
5. Demet K, Martinet N, Guillemin F, Paysant J, Andre J-M. Health related quality of life and related factors in 539 persons with amputation of upper and lower limb. *Disabil Rehabil.* 2003;25(9):480-6.
6. Johannsen A, Westergren A, Johannsen G. Dental implants from the patients perspective: transition from tooth loss, through amputation to implants—negative and positive trajectories. *J. Clin. Periodontol.* 2012;39(7):681-7.
7. Gates III WD, Cooper LF, Sanders AE, Reside GJ, De

- Kok IJ. The effect of implant-supported removable partial dentures on oral health quality of life. *Clin. Oral Implants Res.* 2014;25(2):207-13.
8. de Sousa CA, Lemos CAA, Santiago-Júnior JF, Faverani LP, Pellizzer EP. Bone augmentation using autogenous bone versus biomaterial in the posterior region of atrophic mandibles: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2018;76:1-8.
 9. de Groot R, Oomens M, Forouzanfar T, Schulten E. Bone augmentation followed by implant surgery in the edentulous mandible: A systematic review. *J. Oral Rehabil.* 2018;45(4):334-43.
 10. Starch-Jensen T, Jensen JD. Maxillary sinus floor augmentation: a review of selected treatment modalities. *J Oral Maxillofac Res.* 2017;8(3):e3.
 11. Hämmerle CH, Jung RE. Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontol 2000.* 2003;33(1):36-53.
 12. Hämmerle CH, Karring T. Guided bone regeneration at oral implant sites. *Periodontol 2000.* 1998;17(1):151-75.
 13. McAllister BS, Haghighat K. Bone augmentation techniques. *J Periodontol.* 2007;78(3):377-96.
 14. Elnayef B, Monje A, Lin G-H, Gargallo-Albiol J, Chan H-L, Wang H-L, et al. Alveolar ridge split on horizontal bone augmentation: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2015;30(3):596-606.
 15. Altıparmak N, Akdeniz S, Bayram B, Gulsever S, Uckan S. Alveolar ridge splitting versus autogenous onlay bone grafting: complications and implant survival rates. *Implant Dent.* 2017;26(2):284-7.
 16. Gultekin BA, Bedelöglu E, Kose TE, Mijiritsky E. Comparison of Bone Resorption Rates after Intraoral Block Bone and Guided Bone Regeneration Augmentation for the Reconstruction of Horizontally Deficient Maxillary Alveolar Ridges. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4987437.
 17. Von Arx T, Buser D. Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: a clinical study with 42 patients. *Clin. Oral Implants Res.* 2006;17(4):359-66.
 18. Alérico FA, Bernardes SR, Fontão FNGK, Diez GF, Alérico JHS, Claudino M. Prospective tomographic evaluation of autogenous bone resorption harvested from mandibular ramus in atrophic maxilla. *J Craniofac Surg.* 2014;25(6):e543-e6.
 19. Cordaro L, Amadè DS, Cordaro M. Clinical results of alveolar ridge augmentation with mandibular block bone grafts in partially edentulous patients prior to implant placement. *Clin. Oral Implants Res.* 2002;13(1):103-11.
 20. Nkenke E, Neukam FW. Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. *Eur J Oral Implantol.* 2014;7(Suppl 2):S203-S17.
 21. Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Kloss F, Neukam F, Radespiel-Tröger M. Morbidity of harvesting of chin grafts: a prospective study. *Clin. Oral Implants Res.* 2001;12(5):495-502.
 22. Benic GI, Hämmerle CH. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontol 2000.* 2014;66(1):13-40.
 23. Jung RE, Fenner N, Hämmerle CH, Zitzmann NU. Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12–14 years. *Clin. Oral Implants Res.* 2013;24(10):1065-73.
 24. Chappuis V, Cavusoglu Y, Buser D, von Arx T. Lateral ridge augmentation using autogenous block grafts and guided bone regeneration: A 10-year prospective case series study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017;19(1):85-96.
 25. Santana RB, Santana CM. A clinical comparison of guided bone regeneration with platelet-derived growth factor-enhanced bone ceramic versus autogenous bone block grafting. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2015;30(3):700-6.
 26. De Freitas RM, Susin C, Spin-Neto R, Marcantonio C, Wikesjö UM, Pereira LAVD, et al. Horizontal ridge augmentation of the atrophic anterior maxilla using rhBM-2/ACS or autogenous bone grafts: a proof-of-concept randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2013;40(10):968-75.
 27. Barone A, Toti P, Menchini-Fabris G-B, Felice P, Marchionni S, Covani U. Early volumetric changes after vertical augmentation of the atrophic posterior mandible with interpositional block graft versus onlay bone graft: A retrospective radiological study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(9):1438-47.
 28. Ersanli S, Arisan V, Bedelöglu E. Evaluation of the autogenous bone block transfer for dental implant placement: Symphysal or ramus harvesting? *BMC Oral Health.* 2016;16(1):4.
 29. Nkenke E, Radespiel-Tröger M, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Winkler G, Neukam FW. Morbidity of harvesting of retromolar bone grafts: a prospective study. *Clin. Oral Implants Res.* 2002;13(5):514-21.
 30. Sbordone C, Toti P, Guidetti F, Califano L, Santoro A, Sbordone L. Volume changes of iliac crest autogenous bone grafts after vertical and horizontal alveolar ridge

- augmentation of atrophic maxillas and mandibles: a 6-year computerized tomographic follow-up. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012;70(11):2559-65.
31. Alayan J, Ivanovski S. A prospective controlled trial comparing xenograft/autogenous bone and collagen-stabilized xenograft for maxillary sinus augmentation—Complications, patient-reported outcomes and volumetric analysis. *Clin. Oral Implants Res.* 2018;29(2):248-62.
 32. Miron RJ, Zhang Q, Sculean A, Buser D, Pippenger BE, Dard M, et al. Osteoinductive potential of 4 commonly employed bone grafts. *Clin Oral Investig.* 2016;20(8):2259-65.
 33. Monje A, Monje F, Hernández-Alfaro F, Gonzalez-García R, Suárez-López del Amo F, Galindo-Moreno P, et al. Horizontal bone augmentation using autogenous block grafts and particulate xenograft in the severe atrophic maxillary anterior ridges: a cone-beam computerized tomography case series. *Oral Implantol.* 2015;41(S1):366-71.
 34. Meloni SM, Jovanovic SA, Urban I, Canullo L, Pisano M, Tallarico M. Horizontal ridge augmentation using gbr with a native collagen membrane and 1: 1 ratio of particulated xenograft and autologous bone: A 1-year prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017;19(1):38-45.
 35. Galindo-Moreno P, de Buitrago JG, Padial-Molina M, Fernández-Barbero JE, Ata-Ali J, O' Valle F. Histopathological comparison of healing after maxillary sinus augmentation using xenograft mixed with autogenous bone versus allograft mixed with autogenous bone. *Clin. Oral Implants Res.* 2018;29(2):192-201.
 36. Chavda S, Levin L. Human Studies of Vertical and Horizontal Alveolar Ridge Augmentation Comparing Different Types of Bone Graft Materials: A Systematic Review. *Oral Implantol.* 2018;44(1):74-84.
 37. Taşdemir Z, Alkan BA, Albayrak H. Effects of Ozone Therapy on the Early Healing Period of Deepithelialized Gingival Grafts: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2016;87(6):663-71.
 38. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain.* 1986;27(1):117-26.
 39. Pistilli R, Felice P, Piatelli M, Nisii A, Barausse C, Esposito M. Blocks of autogenous bone versus xenografts for the rehabilitation of atrophic jaws with dental implants: preliminary data from a pilot randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 2014;7(2):153-71.



UMUT VE KAYGI ARASINDA
**GENETİK
MÜDAHALE**
Biyoetik Bir Çözümleme

Maide Barış

Dünyadaki biyoetik literatürü genetik müdahale konusundaki tartışmalar bağlamında her geçen gün daha da zenginleşirken, Türkçe olarak yapılmış çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu çalışma soy hattına yönelik genetik müdahalenin kategorik bir şekilde ahlaken yanlış olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğine ilişkin kapsamlı bir tartışma yürütmektedir. CRISPR/Cas9 teknolojisinin geliştirilmesi ile birlikte pratik olarak mümkün hale gelen soy hattına yönelik genetik müdahaleler, laboratuvar dışına çıkmak (ve kliniğe doğru ilerlemek) için son hazırlıklarını tamamlamaktadır. Elinizdeki bu kitapta, tüm insanlığı ve gelecek nesilleri etkileme potansiyeli bulunan ve hem umut hem de kaygı kaynağı addedilen soy hattına yönelik genetik müdahale teknolojisi, dünya ile eş zamanlı olarak detaylı bir şekilde ele alınarak biyoetik bir analiz gerçekleştirilmiştir.

BETİM KİTAPLIĞI

Osmanlı tıp literatüründe Türkçe yazılan ilk bahnâmenin güncel üroloji açısından değerlendirilmesi



The evaluation of the first bahnâme written in Turkish in the Ottoman medical literature concerning current urology

Öz

Amaç: Çalışmamız, Musa b. Mes'ud tarafından çevrilen ve bilinen en eski Türkçe *bahnâme* örneğini güncel literatür ile mukayeseli olarak incelemektedir.

Yöntemler: İlk olarak, çevirinin el yazması orijinal nüshası transkribe edildi. Transkribe metnin son hali bulgular bölümünde analiz edildi. Tartışma bölümünde ise bulgular seksoloji, üroloji ve androlojinin güncel bilgileri çerçevesinde incelendi ve yorumlandı.

Bulgular: Eser daha ziyade cinsel sağlık ile ilgili destekleyici ve tedavi edici uygulamalardan bahsetmekle birlikte cinsellik ve cinsel yaşam ile ilgili tavsiyelerde de bulunmaktadır. Cinsel birleşme şekilleri, cinsel birleşme şekillerinin hangilerinin iyi ya da zararlı olduğu, cinsel ilişkinin zamanı ve sıklığı ile ilgili pek çok konu ele alınmıştır. Cinsel sağlığın korunması ile ilgili olarak da müellif özellikle cinsel gücün artırılması ve erektil disfonksiyon konularında pek çok gıda, tekil ya da çoğul ilaç ve merhem önermektedir. Bunun yanı sıra kadın ve erkeğe yönelik diğer bir takım cinsel sağlık sorunlarına çözüm yolları bulmaya çalışmaktadır. Bu konular genel olarak sağlık bağlamında değerlendirilmekte, gerekli görüldüğü yerlerde dini bir bakış açısı da sağlanmaktadır.

Sonuç: İlginç bir şekilde, yazarın cinsel sağlık ve bitkisel veya hayvansal ilaçlar konusundaki tavsiyeleri mevcut literatürle tutarlıdır. Bununla birlikte, eserde geçen bazı bilgi ve öneriler tamamen mantıksız ve bilim dışıdır. Sonuç olarak bu çalışma, Türkçeye ilk tercüme edilen bahnâmenin özgün bir incelemesidir. Bahnameleri bu yöntemle inceleyen başka bir çalışma yoktur. Bu nedenle çalışmamızın araştırma literatürüne önemli bir katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Anahtar Sözcükler: androloji; bahnâme; cinsel hayat; cinsel sağlık; üroloji

Abstract

Aim: Our study investigates the oldest known Turkish example of the *bahnâme*, translated by Musa b. Mes'ud, in comparison with the current literature.

Methods: First, the original manuscript of the translation was transcribed in Latin. The final version of the text was analyzed in the results. In discussion, findings were examined and interpreted within the framework of current knowledge of sexology, urology, and andrology.

Results: Although the work mostly mentions supportive and therapeutic practices related to sexual health, it also provides advice on sexuality and sexual life, discussing several topics regarding sexual intercourse types, explaining which ones are beneficial or harmful, and their timing or frequency. The author recommends many foods and compounds or specific drugs and ointments to enhance sexual stamina and avoid erectile dysfunction. In addition, he also tries to find solutions to some other sexual health problems related to men and women. These issues are generally evaluated in the context of health; a religious perspective is also provided when needed.

Conclusion: Interestingly, the author's recommendations on sexual health and herbal or animal drugs are consistent with the current literature. Nevertheless, some of the information and suggestions are entirely irrational and unscientific. Consequently, this study is an original investigation of the first translated bahnâme into Turkish. There is no other study examining the bahnâmes with this method. Thus, we believe that our work will be a significant contribution to the research literature.

Keywords: andrology; bahnâme; sexual health; sexual life; urology

Muhammet İhsan Karaman¹,
Adem Az²

¹ İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

² İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Tarihi ve Etik Doktora Programı

Geliş/Received : 19.02.2022

Kabul/Accepted: 01.03.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1076048

Yazışma yazarı/Corresponding author
Adem Az

Beylikdüzü Devlet Hastanesi, Pınarstepe,
Yavuz Sultan Selim Blv. 253 Sok. No:8,
34500 Büyükçekmece, İstanbul, Türkiye
E-posta: adem.aaz@gmail.com

ORCID

M. İhsan Karaman: 0000-0001-5700-0835
Adem Az: 0000-0002-7204-6185

GİRİŞ

İslam tıp literatüründe cinsel sağlık konularını ele alan eserlere *bahnâme* ismi verilmektedir. Bahname, Arapça'da cinsi arzu, şehvet, libido anlamına gelen *bâh* ile Farsça'da kitap, risale manasında *nâme* kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. Bazı kaynaklarda *Kitâbü'l-Bâh* isminin kullanıldığı da görülmektedir. Türkiye Diyanet Vakfı İslam Ansiklopedisi (DİA) ise bahname kavramını "Eski tıpta, başta cinsi rahatsızlıkların tedavisi olmak üzere cinsi konulardaki her türlü meseleyle ilgili bilgileri içine alan bir kitap türü" olarak tanımlamaktadır (1).

İslam tıp külliyyatının önemli bir bölümünü oluşturan Bahnameler genel olarak cinsellik, cinsel yaşam, cinsel istek / işlev bozuklukları ile bu husustaki koruyucu, destekleyici ve tedavi edici uygulamaları konu edinirler. Diğer yandan bu tür kitaplarda cinsel hayat, aile kurumu, evlilik (nikah) gibi sosyal konulara ve hamilelik, gebe kalmayı kolaylaştırıcı ve engelleyici tedbirler, hamilelik sürecinde yaşanan sorunlar, yeni doğan çocuklarla ilgili tıbbi bilgiler, hatta çocuk yetiştirme ve terbiyesi ile ilgili hususlara da değinilebilmektedir (1).

Bahname tarzında yazılan kitaplar İslam tıbbına özgü değildir. Benzer eserler antik Mezopotamya ve Yunan metinlerinde de görülebilmektedir. İslam medeniyetinde ilk bahnameler Arapça ve Farsça yazılmıştır. Osmanlı kültürünün bu ülke ve dillerle olan yakınlığından dolayı bahnameler kısa sürede Anadolu bölgesine tanıtılmış ve içerikleri ihtiyaca göre yeniden düzenlenmiştir (1).

İslam ve Osmanlı tıp tarihinde farklı dönemlerde çok sayıda hekim tarafından bu tür eserlerin telif edildiği bilinmektedir. Ali Haydar Bayat, İslam Medeniyeti dönemine ait telif ve tercüme; 21'i Arapça, 6'sı Farsça ve 14 tanesi de Türkçe olmak üzere toplam 45 adet farklı bahname tespit ettiğini bildirmektedir (2). İlder Uzel ise Arapça, Farsça ve Türkçe toplam 51 eserden meydana gelen bir liste vermektedir (3). Bu alanda kalem alınan eserlerden çok sayıda örneği Türkiye'deki büyük kütüphanelerde bulmak mümkündür (4). Osmanlılarda bilinen ilk bahname örneği ise Mûsâ b. Mes'ûd tarafından II. Murad adına yapılan tercüme eserdir (1).

Bu çalışma, Mûsâ b. Mes'ûd'un tercüme eseri Bahname-i Padişahî ile eserde yer alan cinsellik, cinsel yaşam, cinsel istek/işlev bozuklukları gibi kavramları

ve yanı sıra yine eserde yer alan koruyucu, destekleyici, tedavi edici uygulamaları güncel literatürle karşılaştırmalı olarak incelemeyi amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Tarihi ve Etik Doktora Programı bitirme tezi olarak sunulan "Osmanlı Tıbbında İlk Bahname Örneği: Mûsâ b. Mes'ûd'un Bahname Tercümesi ve Modern Üroloji Açısından Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışmasından üretilmiştir.

Çalışmamızda, Mûsâ b. Mes'ûd'un, Bahname-i Padişahî isimli tercüme eserinin (XV. yüzyıl) bir nüshası olan ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Kütüphanesi'nde kayıtlı (No. 3378) bulunan el yazması incelendi ve üzerinde çalışıldı (Şekil 1-2).

İlk olarak, çevirinin el yazması orijinal nüshasının bir kopyası mezkur kütüphaneden alınarak transkribe edildi. Elimizdeki nüshada, zamanla gördüğü hasarlar sebebiyle okunamayan bazı kısımlar, Süleymaniye Kütüphanesi Şehid Ali Paşa Kitaplığı (No. 2832/4) ve Milli Kütüphane (No. 06 Mil Yz A 4567/1) nüshalarından okunarak transkripsiyon metnine ilave edildi. Transkribe metnin son hali günümüz Türkçesine çevrilerle bulgular bölümünde analiz edildi. Tartışma bölümünde ise bulgular seksoloji, üroloji ve androlojinin güncel bilgileri çerçevesinde incelendi ve yorumlandı.

BULGULAR

Uzel'in Şehsuvaroğlu'ndan naklen verdiği fihriste göre Mûsâ b. Mes'ûd'un bahname tercümesinde toplam 17 bab vardır ve bunlar tablo-1'de gösterilmiştir (3).

Bahnameyi makalemiz konu çerçevesi içerisinde ele aldığımızda;

- 1) Cinsellik ve cinsel yaşam ile ilgili konular
- 2) Cinsel sağlığın korunması için koruyucu, destekleyici ve tedavi edici uygulamalar olarak ikiye ayırabiliriz.

1. Cinsellik ve cinsel yaşam ile ilgili konular

Eser daha ziyade cinsel sağlık ile ilgili destekleyici ve tedavi edici uygulamalardan bahsetmekle birlikte; cinsellik ve cinsel yaşam ile ilgili tavsiyelerde de bu-

Tablo 1. İter Uzel'in naklettiği Bahname-i Padişahi fihristi

Bab'lar	Başlık
1.Bab	Beden Mizaçları ve Belirtileri
2.Bab	Cima'a Kuvvet Veren Gıdalar
3.Bab	Yalın Gıdalar
4.Bab	Bileşik Gıdalar
5.Bab	İçecekler
6.Bab	Macunlar
7.Bab	Merhemler
8.Bab	Haplar
9.Bab	Kuşak ve Kemerler
10.Bab	Taban Altlarına Sürülen İlaçlar
11.Bab	Cima Lezzetini Artıran İlaçlar
12.Bab	Cima'a Kuvvet Veren Hukneler
13.Bab	Tozlar
14.Bab	Cima Şekilleri
15.Bab	Zekeri İrileştiren İlaçlar
16.Bab	Ferci Dar ve Yumuşak Kılan İlaçlar
17.Bab	Gebeliği Önleyici İlaçlar

lanmaktadır. Cinsel birleşme şekilleri, cinsel birleşme şekillerinin hangilerinin iyi ya da zararlı olduğu, cinsel ilişkinin zamanı ve sıklığı ile ilgili pek çok konu farklı bablarda ele alınmıştır. Bu mevzular genelde tıbbi olarak değerlendirilirken gerekli görülen yerlerde dini yönüyle ilgili de bahisler konu edilmiştir.

Eserde, cinsel birleşme şekilleri konusunda –net yasaklar haricinde- bir tabu olmadığı görülmektedir. Varak 5a'da eşlerin ne şekilde isterlerse o şekilde cinsel ilişki kurmalarının dinen caiz ve ruhsatlı olduğu ifade edilmiş olup ayakta ilişki, oturarak ilişki, çiftin yan üstü yatarak birlikte olması gibi pek çok farklı cinsel ilişki biçimi de tanımlanmıştır. Bahsi geçen net yasaklar ise homoseksüel ilişki ve anal ilişki olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte müellif Varak 33b'de başlayan on dördüncü babda bazı cinsel ilişki biçimlerinin iyi bazılarının ise zararlı olduğunu örneklerle anlatmaktadır. Bu kısımda ilk olarak, ilişki sırasında kadın ve erkeğin birbirinin organlarına bakmasının şer'an caiz olduğu ifade edilmektedir. Fakat şer'an caiz olmakla birlikte daha önceki sahifelerden varak 8a'nın son kısmı ile varak 8b'nin başında, sevişme esnasında erkeğin eşinin cinsel organına bakmasının uygun görülmediği, bu durumda cinsi münasebet neticesinde, doğacak oğlan çocuğunun gözsüz olacağı; yine sevişme sırasında

kadının erkeğin cinsel organını ağzıyla uyarması ve sonra ilişki kurulması halinde doğacak oğlan çocuğunun zayıf ve nahif olacağı iddia edilmektedir. On dördüncü babın devamında ise faydalı ve güzel olduğu ifade edilen ilişki biçimleri tarif edildikten sonra, yerilen, zarar veren, hastalık/sakatlık yaratan birleşme çeşitleri olarak şunlar sayılmaktadır: Ayakta ilişki, çiftin yan üstü yatarak birleşmesi, hamamda cinsel ilişki ve kadının üstte olduğu ata biner pozisyon.

Varak 10b'de müellif yine dönemin "cinsel ilişkinin fazlası zararlıdır" genel kabulünün aksi bir söylemle cinsel ilişki sıklığı ile ilgili bir sınır olmadığını belirtmektedir. Devamında dünya lezzetlerinin altı tane olduğunu belirten yazar, bunların beş tanesinin, görme, işitme, tatma, koklama ve dokunma duyuları olduğunu, altıncısının ise cinsel ilişki olduğunu söylemektedir. Ve dahi koitusta tüm duyu ve lezzetlerin bir araya geldiğini ifade etmektedir.

Varak 6a'dan 8a'ya kadar ise müellif cinsel ilişkiyi zamanlama yönüyle ele almaktadır. Cinsi münasebet için bütün mevsimlerin güzel olduğunu ve bunun için herhangi bir sınırlama olmadığını fakat bahar aylarının daha uygun vakit olduğunu ifade etmektedir. Gün içerisinde cinsel ilişkinin zamanı ile ilgili olarak da çoğu insanın gündüz cinsel ilişki kurmak yerine geceyi tercih ettiğini ifade edip bunun hata olduğunu, utanma sebebi haricinde gündüz koit yapmanın geceden daha evlâ olduğunu beyan etmektedir. Devamında da müellif cinsel ilişkinin hangi günlerde övülmüş ve hangi günlerde yerilmiş olduğunu açıklamaktadır. Eserde bazı günlerde kurulan ilişki neticesinde doğacak çocukların değişik hastalıklara maruz kalabileceği veya kötü huylu/ahlaklı olabileceği, diğer bazı günlerdeki ilişkiden de güzel ahlaklı, salih, alim evlatlar vücuda gelebileceği iddia edilmiştir.

Varak 9b'de erkeğin, çok iş gördüğü ve yorgun olduğu bir günde cinsel ilişki kurması durumunda kalbin çok çalışacağı (muhtemelen taşıkardi tarif ediliyor) belirtilmiş olup böyle dönemlerde ilişki tavsiye edilmediği de yine lafzi yoruma göre çıkarılabilmektedir.

2. Cinsel sağlığın korunması için koruyucu, destekleyici ve tedavi edici uygulamalar

Cinsel sağlığın korunması ile ilgili olarak da müellif özellikle cinsel gücün artırılması ve erektil disfonksiyon konularında pek çok gıda, tekil ya da çoğul ilaç ve

merhem önermektedir. Bunun yanı sıra kadın ve erkeğe yönelik diğer bir takım cinsel sağlık sorunlarına çözüm yolları bulmaya çalışmaktadır.

Varak 18a'da, müellif bazı alışkanlıkların erkek cinsel sağlığına zarar verdiğini ve erkek cinsel organını zayıflattığını ifade etmekte ve bunlardan uzak durulmasını tavsiye etmektedir. Bunlar şöyle sıralanabilir: ihtiyacı olduğu halde idrarını cinsi münasebet sonrasında ertelemek, sürekli koşturmak ve çok fazla yayan yürümek, hamamda çok terlemek, geceleri çok uyanık olmak, çok fazla ata binmek, kusma ve ishal hali, sol taraf üzerine yatarak ilişkiye girmek, ayakta iken ilişkiye girmek, ekşi yemekler, çok fazla sıcak su içmek. Yazar cinsel güçten kesilmek istemeyen kişilerin bu tür alışkanlıklardan uzak durmasını tavsiye etmektedir.

Ek olarak müellif, takip eden varaklarda cinsel sağlık ve cinsel gücün korunması ile ilgili olarak gıda ve ilaç önerileri ile hangi gıdanın neye fayda sağlayacağına değinmiştir. Sırası ile; meni miktarı azalması, geç gelmesi ve sperm zayıflığı gibi haller için varak 16b'de; safran, zencefil, havlican ve uzun biber içerikli macunlar önerilmiştir. Yine meniyi arttırmak ve cinsel organa kuvvet vermek için bazı gıdalar varak 18b ve 19a'da önerilmiş olup bunlar; havuç, nohut, bakla, soğan, zencefil, yabani havuç, dar-1 fülful, taze süt, hurma, hardal ve pırasadır.

Bahnamede cinsel kuvveti ve sperm üretimini arttırmak için diğer bir öneri ise hayvansal ve bitkisel kaynaklı protein içeren gıdalar ve kuruyemişler olmaktadır. Varak 19a'da bu gıdalara örnek olarak kırmızı veya beyaz et çeşitleri, yumurta, süt gibi hayvansal gıdalar ve çam fıstığı, fındık, badem, Hindistan cevizi vb. kuru yemişler ve susam görülmektedir. Devamında varak 19b'de ise cinsel kuvveti arttırmak için muhtelif tekil ilaçlar/gıdalar sıralanmaktadır. Bunlardan safran, havlican ve tarçın bahnamenin diğer kısımlarında da önerilmektedir. Bunun yanı sıra anber, karanfil, haşhaş gibi başka tekil droglara da bahnamede işaret edilmektedir.

Varak 20a ile 22b arasında ise müellif, *edviye-i mürekkebe* adı altında bileşik droglar tanımlar. Burada tarif edilen karışımlar içerisinde genel olarak daha önce önerilen tekil gıda, ilaç ve bitkiler farklı terkiplerle yer almaktadır.

Bahnamede cinsel gücü ve meniyi arttırmak için oral drog ve gıdaların yanı sıra bitki, hayvan, organ

özütlerinin ve karışımlarının farklı uygulama şekilleri de önerilmektedir. Bahnamenin bablar fihristinden (Tablo-1) kolaylıkla anlaşılacağı üzere, bu devalar, katı gıda, oral macun, içecek, ayak tabanına veya cinsel organa sürülecek krem ve merhem, fitil (suppozituar), lavman, dilaltı emilen hap gibi akla gelebilecek her türlü uygulama yolu denenerek kişilere tatbik edilmiştir.

Topikal uygulamalara yedinci babda örnek gösterilmektedir. Hatta yedinci babın tamamı, ereksiyonu takviye etmek için kullanılacak merhem, krem, pomad, yakı tarzında transdermal (deriden emilme şeklindeki) etki mekanizmasıyla çalışan ilaç ve terkipler ayrılmıştır. İlaçların verilmesi için birçok yol yanında, topikal tedavi diyebileceğimiz bu yöntemin de önerilmesi dikkat çekicidir. Bu merhem terkipleri içerisinde de daha önce bahnamede zikredilen benzer birçok madde bulunmaktadır. Yine topikal uygulama olarak "gülsuyu, misk ve tarçın karışımı" ile penise yakı yapılmasını müteakip ilişki kurulması halinde hem kadın hem erkeğin bu ilişkiden aşırı zevk ve haz alacağı ifade edilmektedir.

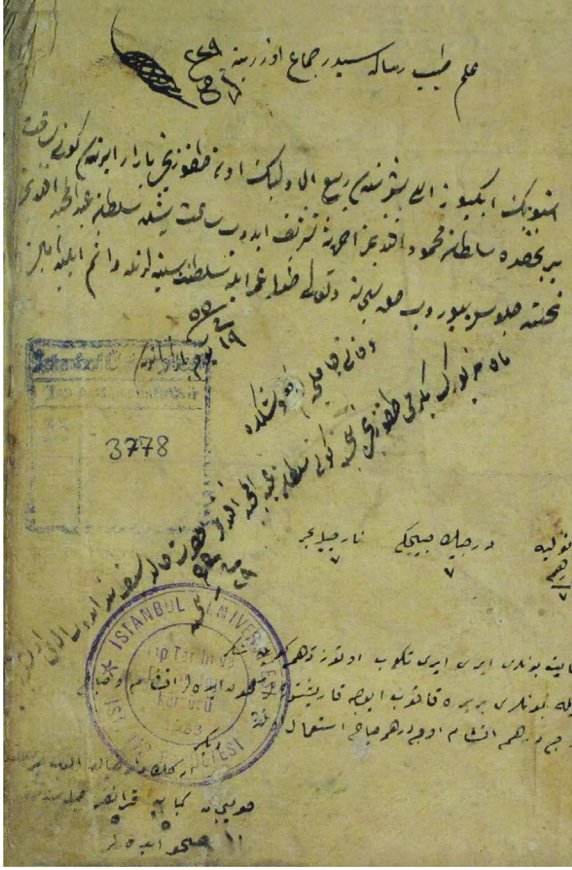
Bahnamede topikal tedavi olarak tavsiye edilen terkiplerin uygulaması için ise genellikle hazırlanan merhem penis, kasık bölgesi ve yumurta torbasına sürülmesi gerektiği belirtilmiştir.

Bahnamenin onuncu babında ereksiyonu takviye etmek için ürogenital bölgenin dışında bir bölgeye, ayak tabanına ve parmak aralarına, topikal uygulama için yapılacak karışımlar anlatılmaktadır. Varak 32b'de ise penise sürülerek topikal emilimle etki gösterdiği anlaşılan merhemlerin ne şekilde kullanılacağı tarif edilmiş olup terkiplerin cinsel ilişkiden bir saat önce kullanılması önerilmektedir.

Varak 27a'da bir başka ilaç uygulama yöntemine şahit olmaktadır. Ereksiyon takviyesi için fitil şeklinde hazırlanan ilaçların üretradan içeri sokulması ile uygulanması tarif edilmiştir. Yine on ikinci ve on üçüncü bablarda cinsel gücü arttıran fitiller ve lavmanlar ile farklı bitkisel ve hayvansal terkipler tarif edilmektedir.

Bahnamenin sekizinci babında dikkat çeken bir ilaç uygulama yolundan, dilaltı ilaç kullanımından bahsedilmektedir ve bu şekilde dil altına konulan ilacın nihai organda etki gösterebileceği işaret edilmektedir.

Cinsel gücün artırılması ya da erektil disfonksiyon tedavisi için oral, topikal ilaç terkiplerinin yanı



Şekil 1. Bahname-i Padişahi'nin İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Kütüphanesi'nde kayıtlı (No. 3378) bulunan el yazmasından örnek görsel-1

sıra müellif, bahnamede değişik materyal, kumaş, hayvan derileri veya tüy/yünlerinden yapılan kemer ve kuşaklar da tarif etmektedir. Varak 28b'den 29b'ye kadar devam eden dokuzuncu babda değişik mevsimlerde tavsiye edilen farklı kuşakların bele sarılması ile böbreğin ısınacağı, penisin ve ilişkinin kuvvetleneceği, meni miktarının artacağı ifade edilmektedir.

Eretil disfonksiyon veya meninin ve cinsel gücün arttırılması haricinde bahnamede penisin boyunu büyüten formüller de önerilmiştir. Varak 35b ve 36a'da, önce penisin yapısı tanımlanmış akabinde ise cinsel ilişki kurmakla, ovalamakla ve bazı ilaçlarla penisin boyunun büyütebileceği iddia edilmiştir.

Bahnamede daha ziyade erkek üreme organına yönelik tedaviler ya da droglar anlatılmış olsa da özellikle onlatınca babda kadının cinsel organına yönelik uygulamalar da tarif edilmiştir. Vajeni sıcak ve yumuşak hale getiren ve hatta bakire kız derecesinde daraltan bazı devalar olarak tanımlanan bu tarifte birtakım

ilaçlardan terkip edilen sıvı içine oturma yoluyla ya da yün fitile emdirilerek vajinaya sokmak şeklinde tatbik anlatılmaktadır.

Bahnamenin son babı olan on yedinci bab yine kadınlara yönelik olup, burada yüne emdirilip fitil şeklinde vajinaya uygulanan bazı ilaçların hemen hamile kalmayı sağlayacağı ifade edilmektedir.

On birinci babda ise cinsel ilişkinin hazzını artıran maddeler ve terkipler tarif edilmektedir. Müellif, bu babın başında, burada zikredilen tariflerin cahillerden ve hayasız kadınlardan saklanmasını, aksi takdirde onlara zarar verebileceğini beyan eder. Bu babda anlatılan bitkisel karışımların ilişki öncesinde tükürükle penise sürülmek yoluyla uygulanması önerilmiştir. Yine devamında kadınların kendisine masturbasyon yapmak için kullandıkları yapay penis tarifi yapılmaktadır.

Bahnamenin yedinci babı ise sertleşmiş olan penisin tekrar yumuşamaması yani "priapizm" konusuna değinmektedir. Ve bu durumda tedavi olarak sertleşmiş penisi soğuk su ile yıkamak önerilmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Eserin yaklaşık 13.yy'da yazıldığı ve 15.yy'da Türkçe'ye çevrildiği tahmin edilmektedir. Günümüzden yaklaşık 800 yıl öncesinde telif edilmesine rağmen özellikle önerdiği gıda ve drogların ya da uygulamaların pek çoğunun günümüzde dahi geçerliliğini sürdürdüğünü görmekteyiz. Bununla beraber eserde dönemin gözlem ve inanç değerleri ile kanaat getirilen bazı önerilerin günümüz bilim dili ile çakıştığını da söylemek mümkündür. Yukarıda verilen bazı öneriler ve ilaç-gıda terkipleri takip eden bölümde günümüz tıp literatürü ile mukayeseli olarak ele alınacaktır.

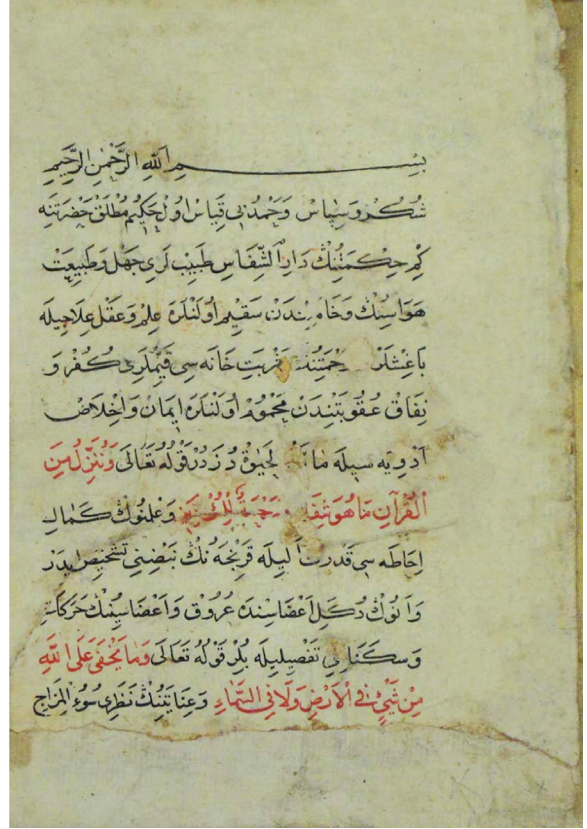
Öncelikle çarpıcı bir şekilde görülmektedir ki eserde şer'an net olarak yasaklanmış kurallar haricinde cinsel ilişki biçimi ile ilgili bir sınırlama bildirilmemiştir. Karı-kocanın ne şekilde isterlerse o şekilde cinsel ilişki kurmalarının dinen caiz ve ruhsatlı olduğu da ifade edilmekte ve bunlara çeşitli örnekler verilmektedir. Bu yönüyle ele alındığında müellifin eserin yazıldığı dönemin Türk-İslam coğrafyasından farklı bir kabule ve düşünceye sahip olduğu görülmektedir. Konuyu günümüz bilgi birikimi ile mukayese ettiğimizde; bahnamemize paralel olarak karı-kocanın birbirlerini istediği gibi uyarması, tatmin etmesi ve istedikleri po-

zisyonları kullanmasının cinsel mutluluk için faydalı ve bazen de gerekli olduğunu güncel literatür de teyit etmektedir (5).

Bahnamede cinsel birleşme şekilleri ile ilgili olarak herhangi bir sınırlama bildirilmemesine rağmen on dördüncü babda bazı pozisyonların çeşitli gerekçeler ile zararlı olduğu iddia edilmektedir. Bu bir sınırlama ya da men koyma olmayıp müellif eserinde tavsiye mahiyetinde bazı birleşme şekillerinin zararlı olduğunu düşünmektedir. Burada dikkat çekici bir örneği; erkeğin sırtüstü yatıp kadının ata biner tarzda onun üzerine çıkarak birleşmeleri oluşturmaktadır. Bu kısımda, doğabilecek zararlar arasında; kadının cinsel salgılarının erkeğin penis ve genital bölgesine akmasından oluşacak hastalıklar, mesane ağrısı, mesanede yara oluşması, ciğer şişmesi ve bunların diğer organlara yayılması sayılmaktadır. Bu gerekçe ve bilgilerin tamamı gerçek dışıdır ve güncel bilgi ve verilerle doğrulanamaz. Aksine tarif edilen bu, kadının ata biner tarzda cinsel ilişkiye girdiği biçim güncel literatürde erken boşalma (*prematür ejakülasyon*) gibi bir işlev bozukluğunda tedavi amaçlı olarak özellikle tavsiye edilir (5). Nihayet, cinsel ilişki pozisyonları ile ilgili olarak, seksoloji ve cinsel psikiyatri uzmanları, sağlıklı bir çift arasında, istenilen ve zevk alınan her biçimin uygulanabileceğini, bunların birinin diğerine üstün olmadığını ve herhangi bir pozisyonun sağlık açısından zararı bulunmadığını söylemektedir (6-8).

Cinsel birleşme ile ilgili diğer bir bahis ise eserde; şer'an caiz olmakla birlikte sevişme esnasında erkeğin eşinin cinsel organına bakmasının uygun görülmediği, bu durumda cinsi münasebet neticesinde, doğacak oğlan çocuğunun gözsüz olacağı; yine sevişme sırasında kadının erkeğin cinsel organını ağızıyla uyarması ve sonra ilişki kurulması halinde doğacak oğlan çocuğunun zayıf ve nahif olacağı iddia edilmektedir ki bunların da hurafe ve safsatadan öte olmadığı söylenebilir.

Cinsel ilişki sıklığı konusunda da müellifin tıpkı cinsel birleşme şekillerinde olduğu gibi dönemin aksi bir düşüncede olduğu görülmektedir. Eser sahibi yaşadığı kültürün genel kabulü olan "fazlası zararlıdır" anlayışını tenkit; dahası bunu iddia edenleri cehalet ile itham etmektedir. Gerçekten de güncel androloji ve seksoloji bilgilerimiz, eşler arasında cinsel ilişki sayısını tamamen isteğe bırakmakta, herhangi bir sınır tayin etmemektedir. Ayrıca, çok cinsel ilişkinin erkeğin sağ-



Şekil 2. Bahname-i Padişahî'nin İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Kütüphanesinde kayıtlı (No. 3378) bulunan el yazmasından örnek görsel-2

lığını bozacağı yahut her erkeğin ömür boyunca belli sayıda boşalma kapasitesi olduğu gibi safsatalar kabul edilmemektedir (5).

Cinsel ilişkinin zamanı ile ilgili olarak ise müellif, mevsimler ve haftanın günleri arasında ya da günün saatleri içerisinde bir sınır ya da yasak koymamakla beraber, eserde bahar döneminin ve sabah saatlerinin diğer vakitlere kıyasla evla olduğu iddia edilmektedir. Günümüz bilimsel verileri ile bu bilgiler ele alındığında erkeğin diurnal ritminde bahar mevsiminde ve gündüz saatlerinde libidoyu sağlayan ve seksüel aktiviteyi arttıran androjen ve testosteron hormonlarının artış gösterdiği pek çok kaynakta geçmektedir (9,10). Buradan hareketle, androjen hormonunun diurnal olarak yüksek olduğu her iki bahar döneminde ve gündüz saatlerinde erkeklerin daha fazla ilişki kurma ve daha çok haz alma potansiyeline sahip olduğu söylenebilir. Yine müellifin bahsettiğine paralel şekilde, kışın soğuk aylarında testosteron seviyesinin, cinsellikle ilgili düşüncelerin, cinsel aktivite sıklığının ve haftalık boşal-

ma sayısının azaldığı da gösterilmiştir (11,12).

Varak 6b'den itibaren bahnamede bazı günlerde kurulan ilişki sonrası doğacak çocukların iyi huylu, sağlıklı; bazı günlerin neticesinin ise hastalıklı ve kötü huylu olacağı iddia edilmişti. Bu fasıldaki çıkarımlar ve öngörülerin temeli dönemin kabul gören tıbbi düşünce yapısı olan dört hılt teorisine ve o çağlarda revaçta olan astrolojik bilgi ve inanışlara ya da münferit hadiselerle dayanmaktadır ve günümüz bilimsel veri ve birikimleri ile kıyaslandığında, bu fasılda beyan edilenlerin tamamen asılsız ve hurafe kabilinden oldukları söylenebilir.

Varak 18a'da, müellif erkek cinsel sağlığının korunması amacıyla bazı alışkanlıkların terk edilmesini tavsiye etmektedir. İhtiyacı olduğu halde idrarını cinsi münasebet sonrasına ertelemek, sürekli koşturmak ve çok fazla yayan yürümek, hamamda çok terlemek, geceleri çok uyanık olmak gibi bazı davranışların mükerrer olarak yapılmasının ve alışkanlık haline getirilmesinin erkek cinsel organını zayıflattığı ifade edilmektedir. Burada farklı bir örnek olarak eserin bir diğer sakınılmasını önerdiği davranışın çokça ata binmek olduğu görülmektedir. Bahnamenin yazıldığı ve tercüme edildiği asırlarda rutin olan ata binme ile günümüzde kıyaslanabilecek eylem bisiklet kullanımıdır. Gerçekten de modern üroloji bilimi, uzun süre bisiklete binmenin ereksiyon işlevini olumsuz etkilediğini göstermektedir. Haftada üç saatten fazla bisiklet kullanımının orta şiddette erektil disfonksiyon gelişme riskini 1,72 kat artırdığı çalışmalarda rapor edilmiştir (13). O devirde, uzun süre at koşturmanın kronik travma etkisi ile sertleşmeyi azaltacağını tespit etmek, ancak çok dikkatli bir gözlem ve tecrübeye dayalı öngörü ile açıklanabilir.

Yine başka bir kısımda erkeğin, çok iş gördüğü ve yorgun olduğu bir günde cinsel ilişki kurması durumunda kalbin çok çalışacağı belirtilmiş olup böyle dönemlerde de ilişki tavsiye edilmediği anlaşılmaktadır. Bu ifade, bugünkü bilgilerle, bütünüyle doğru kabul edilemese de modern üroloji bilimi cinsel aktivite ile kalp ritmi ve tansiyon arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Cinsel aktivitenin, egzersiz ve kalp-damar sistemi kapasitesi açısından, iki kat merdiveni 10 saniyede çıkmaya eşdeğer olduğu bulunmuştur. Bu durumda kalp hızı 130 vurunun, sistolik kan basıncı da 170 mmHg'nın altında kalsa da yaş, obezite, kalp-

damar hastalığı, aşırı gıda ve alkol tüketimi varlığında cinsel aktivitede gereken iş yükü daha da artar (14). Burada yapılabilecek yorum, Bahnamede, cinsel aktivitenin efor kapasitesini zorlayan bir eylem olduğunun saptanmış olması ve koit sırasında yorgun ve güçsüz olmanın kalp sağlığı bakımından riskine dikkat çekilmesidir ki bu da güncel bilgilerle uyumludur.

Cinsel sağlığın korunması, cinsel gücün artırılması, meni miktarının artırılması, erektil disfonksiyonun tedavisi için bahnamede pek çok tekil ya da çoğul terkip ilaç ve gıda önerilmektedir. Havuç, nohut, bakla, soğan, zencefil, yabani havuç, dar-ı fülful, taze süt, hurma, hardal ve pırasa gibi sebzeler; hayvan ve bitki kaynaklı protein içeren gıdalar (kırmızı veya beyaz et çeşitleri, yumurta, süt, baklagiller vb.) ile çam fıstığı, fındık, fıstık, badem, Hindistan cevizi vb. kuru yemişler; safran, zencefil, havlincan, karanfil ve uzun biber içerikli macunlar çeşitli bablarda bu gibi faydalar için tarif edilmiştir. Bu bölümde sayılan gıda maddelerinin hemen tümü hakkında güncel literatürde, Bahname müellifini teyid eden bilgiler ve çalışmalar bulmak mümkündür. Bahsi fazla uzatmadan birkaç tanesi ile ilgili güncel bilimsel bilgiler burada aktarılacaktır:

Farklı bölümlerde bahsi geçen havucun (*Daucus carota*), kadın ve erkekte seks hormonları düzeyini artırarak cinsel fonksiyona olumlu katkı yaptığı, kadın cinsel fonksiyonunun arzu, uyarılma, orgazm ve tatmin gibi tüm parametrelerine fayda sağladığı (15); erkeklerde testosteron seviyesini artırdığı, sperm üretimini indüklediği ve epididim kuyruğundaki sperm hücre rezervini artırdığı gösterilmiştir (16,17).

Safran'ın (*Crocus sativus*) erkeklerde ereksiyon kalitesini artırdığı (18-20), ayrıca sperm morfolojisi (yapı) ve motilitesini (hız) olumlu etkilediği gösterilmiştir (21).

Zencefilin (*Zingiber officinale*) ise testise kan akımını artırarak afrodisyak etki gösterdiği (19); sperm sayısı ve hareketini, testis hacmini ve serum testosteron seviyesini artırdığı; orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde ereksiyon kalitesi ve cinsel tatmini anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir (22).

Havlincanın (*Galanga officinalis*) da benzer şekilde sperm yüzdesi, canlılığı, hareketliliği ve testosteron düzeyini artırdığı (23); ağız yoluyla kullanım sonrası total hareketli sperm sayısını anlamlı oranda yükselttiği güncel literatürde yer almıştır (24).

Günümüzde tekrar sıkça gündeme gelen Latince adı *Syzygium aromaticum* olan karanfil üzerine Tajuddin ve arkadaşları tarafından yapılan iki ayrı deneysel çalışmada, karanfil verilen erkek sıçanlarda seksüel aktivitenin belirgin ve sürdürülebilir olarak arttığı, erkek farelerde de cinsel davranışın pozitif etkilendiği gösterilmiştir (25,26).

Bahnamede yer yer afyûn, bazen de haşhaş olarak ifade edilen ve Latince adı *Papaver somniferum* olan bitki, içinde bulunan ve güçlü bir vazodilatör (damar genişletici) olan papaverin ile korpus kavernozum düz kaslarında gevşemeye ve güçlü bir ereksiyona yol açmaktadır (27). Modern üroloji ve androloji biliminde çığır açan bir gelişme olarak, penisin süngersi dokusu içine papaverin enjeksiyonu ile ereksiyon sağlama, 80'li yıllardan beri klinik pratikte yer almaktadır (28). Papaverin enjeksiyonu, sadece ereksiyon sağlamakla kalmayıp, ereksiyon süresinin normalden daha uzun olmasına da yol açmaktadır (29). Papaverinin parenteral kullanımının yanı sıra topikal olarak penis ve genital bölgeye uygulanması ile de fayda görülmüştür (30). Papaverin, intrakavernozal olarak kullanılan ilk vazoaaktif ajanlardan olduğu için, literatürde papaverin ile yapılan çalışmalar nispeten eski tarihlere uzanır. Bununla beraber, papaverin enjeksiyonu, sertleşme bozukluğu tedavisiyle ilgili güncel derlemelerde de üroloji/androlojinin başat yayın organlarında yer almaktadır (31-34). Bahname müellifinin önerdiği bitkisel ya da hayvansal özütler ve terkipler ile ilgili genel bir değerlendirme olarak hemen hepsinin olumlu etkisinin, çoğunluk itibarıyla modern bilimsel verilerle de örtüştüğü söylenebilir.

Eserde farklı bitki, hayvan, organ özütleri ve karışımları için oral, topikal, sublingual, fitil gibi muhtelif uygulama yolları önerilmiştir. İlginçtir ki, modern zamanların medikal tedavi yöntemleri içinde de değişik etki yolları ve mekanizmalarını devreye sokabilmek için farklı uygulama metotları denenmektedir. Burada günümüz bilgileri ile ele alındığında dilaltı uygulama yolu oldukça dikkat çekicidir. Dilaltı hapların emilimi ile hedef organda etki göstermesine dayalı bu yöntemin, fizyolojik emilim ve etki mekanizmalarının bilimsel olarak henüz bilinmediği bir çağda bahnamede önerilmesi, ancak deney, gözlem ve çıkarım yoluyla ortaya konmuş olsa gerektir.

Yine yedinci babın tamamı, ereksiyonu takviye etmek için kullanılacak merhem, krem, pomad, yakı

tarzında transdermal etki mekanizmasıyla çalışan topikal uygulamalara ayrılmıştır. İlaçların verilmesi için birçok yol yanında, topikal tedavi diyebileceğimiz bu yöntemin de önerilmesi dikkat çekicidir. Zira, bugün modern androloji bilimi de ereksiyon sağlayıcı ilaç ve tedavi metodları arasında topikal yöntem arayışı içindedir. 1990'lardan başlamak üzere gerek hasta bireylerde gerekse hayvan deneylerinde penis ve genital bölgeye aktif ajan içeren topikal jel uygulanarak alınan olumlu sonuçlar yayınlanmıştır. Bunlar arasında papaverin (30) ve prostaglandin-E1 (35,36) sayılabilir. Her iki ajanla topikal uygulama sonrasında penis kan akımının anlamlı şekilde arttığı ve güçlü ereksiyonlar olduğu gösterilmiştir. Topikal uygulamanın, özellikle ilaç etkileşimi veya cevapsızlık gibi nedenlerle ağızdan tedavinin, iğne korkusu veya hazırlık gerektirmesi gibi nedenlerle intrakavernöz enjeksiyon tedavisinin yapılamadığı hasta grupları için gelecek vadeden bir tedavi yöntemi olduğu çeşitli derlemelerde ifade edilmektedir (37,38). Bahnamede topikal tedavi olarak tavsiye edilen bu terkiplerin uygulaması için genellikle penis, kasık bölgesi ve yumurta torbasına sürülmesi gerektiği belirtilmiştir. Dikkate değer bir benzerlik olarak, modern transdermal ereksiyon tedavisinde de topikal jellerin penis, perine ve skrotal bölgelere sürüldüğü görülmektedir (30,35).

Ereksiyonun desteklenmesi için önerilen dikkat çekici diğer bir ilaç uygulama yolu da fitil şeklinde hazırlanan terkinin üretradan içeri sokularak tatbik edilmesidir. Günümüzdeki ideal ve pratik tedavi arayışları arasında yer alan bu yöntemle Prostaglandin-E1 içeren preparatların idrar yolu içine uygulaması, sertleşme bozukluğu tedavisinde 1990'lı yıllardan itibaren MUSE adıyla kullanılmaktadır (39,40). Etkinliği intrakavernöz uygulama kadar olmasa da kullanım kolaylığı ve non-invazif olması bu yöntemi tercih edilirmaktadır (41). Yine güncel literatürde yer alan prostaglandin-E1 içerikli bir başka preparat da idrar deliğinden içeri damlatılarak kullanılmıştır (42).

On altıncı ve on yedinci babda kadınlara yönelik tavsiyeler bulunmakta olup vajeni sıcak ve yumuşak hale getiren ve hatta bakire kız derecesinde daraltan bazı devalar olarak tanımlanan bir tarifte birtakım ilaçlardan terkip edilen sıvı içine oturma yoluyla ya da yün fitile emdirelerek vajinaya sokmak şeklinde tatbik anlatılmaktadır. Güncel tıp bilgileri içinde ve bilimsel

literatürde, bu şekilde bir etki gösteren ne farmasötik, ne de bitkisel bir ilaç bulunmamaktadır. Yine on yedinci babda yüne emdirilip fitil şeklinde vajinaya iletilen bazı ilaçların hemen hamile kalmayı sağlayacağı ifade edilmektedir. Böyle bir uygulama da modern bilimde yer bulmamaktadır. İlişkiden önce erkeğin penisine katran veya susam yağı sürmesi halinde kadının hamile kalmayacağı, kalırsa da düşüreceği belirtilmektedir. Yine, güncel bilimsel veriler içinde buna benzer bir bilgi bulunmamaktadır.

Bahnamede dikkat çeken başka bir detay ise kadınların kendilerine mastürbasyon yapmak için kullandıkları bizim kültürümüzde *zıbık*, batı dillerinde *dildo* adıyla bilinen yapay penisin bir hikâye içerisinde bahsedilmiş olmasıdır. Yapay penis günümüz modern seksoloji biliminde tedavi amacıyla da kullanılmaktadır. Bu aletin, pilli olarak üretilen ve titreşim yaparak alınan hazzı daha da artıran versiyonu, batı literatüründe *vibratör* adıyla kullanılmakta olup, birçok bilimsel çalışmaya konu olmuştur. Bir çalışmada, vibratör ve dildo gibi seks aygıtlarının hastalara sıkça tavsiye edildiği belirtilirken (43), diğer bir güncel makalede vibratörlerin, cinsel fonksiyonu artırmak ve hastaların bazı cinsel sorunlarına cevap vermek için klinisyenlerin elinde önemli bir seçenek olduğu ifade edilmiştir (44). Cinsel fonksiyon bozukluğunda, özellikle kadın orgazm ve uyarılma bozukluğunda kullanılan tedavi yöntemleri içinde, dildo ve benzerlerinin de dahil olduğu erotik materyallerin çözüme pozitif katkı sağladığı günümüz bilimsel dokümanları içinde yer almaktadır (8,46).

Bahnamenin yedinci babında sertleşmiş olan penisin tekrar yumuşamaması halinde tedavi olarak soğuk su ile yıkamak önerilmiştir. Bu bilgiyi güncel literatür ile kıyaslayacak olursak; priapizmin tedavi basamaklarından ilki soğuk tatbikidir ve bazı vakalarda bu basit müdahale ile tekrar yumuşama sağlanabilir (46,47). Hatta, bazı tedavi algoritmalarında, “hastanın kendisi veya yardımcı sağlık personeli tarafından uygulanabilecek ilk yardım” yöntemi olarak “soğuk kompres veya soğuk duş” gösterilmektedir (48). Yüksek akımlı priapizm adı verilen diğer priapizm tipinde de ilk konservatif müdahale olarak perine bölgesine buz/soğuk kompres uygulanması önerilmektedir (49,50). Altı asır önce bahnamede bu yöntemin önerilmesi de ilgi çekicidir.

Makalemizde İslam kültür dairesine ait tıp külliyatının önemli yapıtaşlarından biri olan bahnamelerden bi-

linen en eski Türkçe bahname; Bâhnâme-i Pâdişâhîden Mûsâ b. Mes'ûd tarafından yapılan tercüme incelenmiştir. Eserde bahsi geçen cinsellik, cinsel yaşam, cinsel sağlık konuları ile ilgili koruyucu, destekleyici ve tedavi edici uygulamalar çalışmamızda derlenmiştir. Yaklaşık altı asır önceki devre ve o devrin bilgi/tecrübe birikimine dayalı veriler, günümüz tıbbi bilgi ve verileri ile mukayese edilmiş; önerilen tedavi ve tavsiyeler güncel literatürdeki bilgiler ışığında analiz edilmiştir.

Bahnamemizde cinsel yaşam ve cinsel sağlık konuları ele alınırken geçmiş dönemin tecrübeleri ile ampirik bilgi sentezlenmeye çalışılmış; bu mevzular genel olarak sağlık açısından değerlendirilirken gerekli görülen yerlerde dini yönüyle de aktarılmıştır. Tüm bunların sonunda müellifin özellikle cinsel yaşam hususunda yaşadığı asrın ve kültürün genel kabul ve inanışlarının ötesine çıktığı söylenebilir. Özellikle cinsel sağlık üzerine öğütlerin ve tavsiye edilen bitkisel ve hayvansal drogların günümüz modern verileri ile örtüşmesi eserin ve aktarılan bilgilerin çok dikkatli gözlem ve derin tecrübeye dayalı öngörü sonucu kaleme alındığını düşündürmektedir. Fakat yine de telif edildiği dönemin bilgi birikimi, münferit tecrübeler, kabul edilen tıp sistemi ve değerleri etkisinde zikredilen bilgi ve tavsiyelerin bazılarının güncel literatür ile mukayeseli olarak değerlendirildiğinde kabul edilemeyecek kadar akıl ve bilim dışı kaldığı görülmektedir.

Nihayet olarak bu çalışmada Türk-İslam kültür dairesinin ve yüzyıllara dayanan yazın birikiminin önemli bir parçası olmasına karşın, günümüz bilimsel çalışmalarında yeterince yer verilmeyen “bahnamelerle ilgili farklı ve özgün içerikte bir inceleme, irdeleme ve değerlendirme ortaya konmuştur. Bu amaçla, modern üroloji, farmakoloji, androloji ve seksoloji literatüründeki yerli ve yabancı kaynaklar taranarak, incelenen bahnamedeki verilerle uyuşan ve uyuşmayan noktalar ortaya konulmuştur. Bugüne kadar, bu metot ve bakış açısı ile bahnameleri inceleyen herhangi benzer bir çalışma olmadığı ve bu yönüyle çalışmamızın bilim dünyasına büyük katkıları olacağına inanıyoruz.

Teşekkür

Çalışmanın fikri planlamasını birlikte tartıştığımız ve her bir adımına ilham kaynağı olan fakat makalenin kaleme alınmasından önce kaybettiğimiz değerli hocamız Prof. Dr. Hakan Ertin'in anısına...

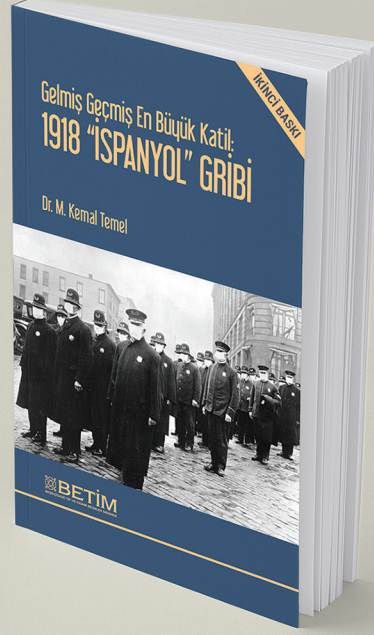
Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Özcan A. Bahname. Türkiye Diyanet Vakfı İslam Ansiklopedisi; 1991: 489-90.
2. Bayat AH. Türk-İslâm tıbbında Bahnameler ve Tifâşî'nin Rucû'uş-Şeyh ile's-Sıbâh fi'l-Kuvveti 'ale'l'Bâh'i. İstanbul: Tıp tarihi araştırmaları; 2002;11:144-62.
3. Üzel İ. Tuhfetü'l-Müteehhilin evlilik armağanı. Tabip Mustafa Ebu'l-Feyz'den sadeleştirilmiş metin. Ankara: Kebikeç yayınları; 2005:6-15.
4. Şeşen R, Akpınar C, İzgi C. Türkiye kütüphaneleri İslami tıp yazmaları kataloğu. İstanbul: IRCICA, 1984.
5. Taşçı Aİ. Cinsel Eğitim. İstanbul: Yedirenk kitapları; 2001.
6. Kokken S. Cinsel teknik. (Çev. Burak A.). 14. Basım. İstanbul: Yalçın yayınları; 1993.
7. Gillan P, Gillan R. Sex therapy today. London: Open books publishing Ltd.; 1976.
8. Westheimer RK. Encyclopedia of Sex. Newyork: Continuum international publishing group; 2002.
9. Aslan Y, Atan A. Hormonal Hastalıklar ve Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları. In: Resim S, Kadioğlu A, editors. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. İstanbul: Türk Üroloji Akademisi Yayınları, 2016: 296.
10. van Anders SM, Goldey KL, Bell SN. Measurement of testosterone in human sexuality research: methodological considerations. Arch Sex Behav. 2014;43(2):231-50.
11. Demir S, Öztürk U, Resim S. Eretil Disfonksiyonlu Hastalarda Yeni Tedavi Yöntemleri. In: Resim S, Kadioğlu A, editors. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. İstanbul: Türk Üroloji Akademisi Yayınları, 2016:111.
12. Fortenberry JD, Orr DP, Zimet GD, Blythe MJ. Weekly and seasonal variation in sexual behaviors among adolescent women with sexually transmitted diseases. J Adolesc Health. 1997;20(6):420-5.
13. Çakan M, Bozkurt AS. Eretil Disfonksiyonlu Hastalarda Cerrahi Tedavi. In: Resim S, Kadioğlu A, editors. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. İstanbul: Türk Üroloji Akademisi Yayınları, 2016:101.
14. Acar G, Akkoyunlu M. Eretil Disfonksiyonlu Hastalarda Kardiyak Değerlendirme. In: Resim S, Kadioğlu A, editors. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. İstanbul: Türk Üroloji Akademisi Yayınları, 2016:61.
15. Molkara T, Akhlaghi F, Ramezani MA, Salari R, Vakili V, Kamalinejad M, et al. Effects of a food product (based on *Daucus carota*) and education based on traditional Persian medicine on female sexual dysfunction: a randomized clinical trial. Electron Physician. 2018;10(4):6577-87.
16. Nouri M, Khaki A, Fathi Azar F, Rashidi MR. The protective effects of carrot seed extract on spermatogenesis and cauda epididymal sperm reserves in Gentamicin treated rats. Yakhteh Medical Journal. 2009;11(3):327-33.
17. Yu LL, Zhou KK, Parry J. Antioxidant properties of cold-pressed black caraway, carrot, cranberry, and hemp seed oils. Food Chem. 2005;91(4):723-9.
18. Hosseinzadeh H, Ziaee T, Sadeghi A. The effect of saffron, *Crocus sativus* stigma, extract and its constituents, safranal and crocin on sexual behaviors in normal male rats. Phytomedicine. 2008;15(6-7):491-5.
19. Kotta S, Ansari SH, Ali J. Exploring scientifically proven herbal aphrodisiacs. Pharmacogn Rev. 2013;7(13):1-10.
20. Shamsa A, Hosseinzadeh H, Molaei M, Shakeri MT, Rajabi O. Evaluation of *Crocus sativus* L. (saffron) on male erectile dysfunction: a pilot study. Phytomedicine. 2009;16(8):690-3.
21. Heidary M, Vahhabi S, Reza Nejadi J, Delfan B, Birjandi M, Kaviani H, et al. Effect of saffron on semen parameters of infertile men. Urol J. 2008;5(4):255-9.
22. Stein RA, Schmid K, Bolivar J, Swick AG, Joyal SV, Hirsh SP. *Kaempferia parviflora* ethanol extract improves self-assessed sexual health in men: a pilot study. J Integr Med. 2018;16(4):249-54.
23. Mazaheri M, Shahdadi V, Nazari Boron A. Molecular and biochemical effect of alcoholic extract of *Alpinia galanga* on rat spermatogenesis process. Iran J Reprod Med. 2014;12(11):765-70.
24. Fedder MD, Jakobsen HB, Giversen I, Christensen LP, Parner ET, Fedder J. An extract of pomegranate fruit and galangal rhizome increases the numbers of motile sperm: a prospective, randomised, controlled, double-blinded trial. PLoS One. 2014;9(9):e108532.
25. Tajuddin, Ahmad S, Latif A, Qasmi IA. Aphrodisiac activity of 50% ethanolic extracts of *Myristica fragrans* Houtt. (nutmeg) and *Syzygium aromaticum* (L) Merr. & Perry. (clove) in male mice: a comparative study. BMC Complement Altern Med. 2003;3:6.
26. Tajuddin, Ahmad S, Latif A, Qasmi IA. Effect of 50% ethanolic extract of *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry. (clove) on sexual behaviour of normal male rats. BMC Complement Altern Med. 2004;4:17.
27. Drewes SE, George J, Khan F. Recent findings on natural products with erectile-dysfunction activity. Phytoche-

- mistry. 2003;62(7):1019-25
28. Virag R, Frydman D, Legman M, Virag H. Intracavernous injection of papaverine as a diagnostic and therapeutic method in erectile failure. *Angiology*. 1984;35(2):79-87.
 29. Levitt EE, Mulcahy JJ. The effect of intracavernosal injection of papaverine hydrochloride on orgasm latency. *J Sex Marital Ther*. 1995;21(1):39-41.
 30. Kim ED, el-Rashidy R, McVary KT. Papaverine topical gel for treatment of erectile dysfunction. *J Urol*. 1995;153(2):361-5.
 31. Lue T, Goldstein I, Traish A. Comparison of oral and intracavernosal vasoactive agents in penile erection. *Int J Impot Res*. 2000;12 Suppl 1:81-8.
 32. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2013;10(1):130-71.
 33. Khera M, Goldstein I. Erectile dysfunction. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:1803.
 34. Hafez ES, Hafez SD. Erectile dysfunction: anatomical parameters, etiology, diagnosis, and therapy. *Arch Androl*. 2005;51(1):15-31.
 35. Kim ED, McVary KT. Topical prostaglandin-E1 for the treatment of erectile dysfunction. *J Urol*. 1995;153(6):1828-30.
 36. Goldstein I, Payton TR, Schechter PJ. A double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of topical gel formulation of 1% alprostadil (Topiglan) for the in-office treatment of erectile dysfunction. *Urology*. 2001;57(2):301-5.
 37. Yap RL, McVary KT. Topical agents and erectile dysfunction: is there a place?. *Curr Urol Rep*. 2002;3(6):471-6.
 38. Ohebshalom M, Mulhall JP. Transdermal and topical pharmacotherapy for male sexual dysfunction. *Expert Opin Drug Deliv*. 2005;2(1):115-20.
 39. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(1):1-7.
 40. Hanchanale V, Eardley I. Alprostadil for the treatment of impotence. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(3):421-8.
 41. Gökçe Mİ, Yaman Ö. Erekt-il D-isfonksi-yonlu Hastalarda Cerrahi Dışı Tedaviler. In: Resim S, Kadioğlu A, editors. *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı*. İstanbul: Türk Üroloji Akademisi Yayınları, 2016: 69.
 42. Padma-Nathan H, Steidle C, Salem S, Tayse N, Yeager J, Harning R. The efficacy and safety of a topical alprostadil cream, Alprox-TD, for the treatment of erectile dysfunction: two phase 2 studies in mild-to-moderate and severe ED. *Int J Impot Res*. 2003;15(1):10-7.
 43. Herbenick D, Barnhart KJ, Beavers K, Bengel S. Vibrators and other sex toys are commonly recommended to patients, but does size matter? Dimensions of commonly sold products. *J Sex Med*. 2015;12(3):641-5.
 44. Herbenick D, Reece M, Sanders S, Dodge B, Ghassemi A, Fortenberry JD. Prevalence and characteristics of vibrator use by women in the United States: results from a nationally representative study. *J Sex Med*. 2009;6(7):1857-66.
 45. Yeni E. Kadın Cinsel İşlev Bozuklukları. In: Resim S, Kadioğlu A, editors. *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı*. İstanbul: Türk Üroloji Akademisi Yayınları, 2016: 359.
 46. McAninch JW. Disorders of the penis and male urethra. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's general urology 15th ed*. Stamford, CT: Appleton & Lange; 2000: 661-75.
 47. Korgali E, Asdemir A. Priapizm ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Urology - Special Topics*. 2017;10(4), 299-307.
 48. Pryor J, et al. Priapizm, peyronie hastalığı, penil rekonstrüktif cerrahi. In: Lue TF, et al., editors. *Seksüel tıp, erkek ve kadında seksüel fonksiyon bozuklukları*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006: 385.
 49. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Vardi Y, et al. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol*. 2014;65(2):480-9.
 50. Ozan T, Orhan İ. Priapizm. *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı*. In: Resim S, Kadioğlu A, editors. *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı*. İstanbul: Türk Üroloji Akademisi Yayınları, 2016: 465.



Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İSPANYOL" GRIBİ

İKİNCİ BASKI

Dr. M. Kemal Temel

Grip, her yıl olağan bölgesel grip salgınları sırasında dünya genelinde yaklaşık 500.000 ölüme yol açmasına karşın, yaşlılar ve kronik hastalar gibi gruplar dışında genellikle hafif seyreden bir hastalık olduğundan, bugüne dek pek önemsenmemiştir. Daha seyrek görülen küresel grip salgınları, yani grip pandemileri sırasında ise, çok daha büyük kayıplar kaydedilmektedir. Kayıtlı tarihte onlarca grip pandemisi gerçekleşmiş olduğu bilinmektedir ve bunların en şiddetlisi olan 1918 "İspanyol" gribi pandemisi, bir yıldan kısa süre içinde 40 ila 100 (ortalama 50) milyon insanı ölüme götürmüştür. Üstelik en ağır seyrettiği grup, sıra dışı bir biçimde sağlıklı genç yetişkinler olmuştur. Çok sarsıcı sosyal, demografik ve ekonomik sonuçları nedeniyle 1918 "İspanyol" gribi pandemisi, sağlık otoritelerince solunum yoluyla yayılan salgınlar için olabilecek "en kötü senaryo" kabul edilegelmiştir. Sürmekte olan COVID-19 pandemisi sırasında bu kıyas ve ikaz, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından da yapılmıştır.

Yabancı dillerdeki eserlere karşın, bu yıkıcı pandemiyi ele alan Türkçe çalışmalar oldukça az sayıdadır. İlk 2015 yılında yayımlanmış olan *Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İspanyol" Gribi*, kapsamlı bir araştırmanın ardından bu konudaki başlıca bilgi ve belgeleri Türkçe literatüre kazandırmayı amaçlayan bir ilk eserdir. Kitapta pandeminin köken, neden ve sonuçlarına; morbidite, mortalite ve üç dalgalı seyrine; Birinci Dünya Savaşı ile ilişkisine; genel küresel yayılımına ve bölgesel farklılıklarına; klinik semptom ve karakteristiklerine; dünyada ve Osmanlı İmparatorluğu'nda pandemiye karşı alınan önlemlere; yabancı kaynaklardan hastalığın teşhis ve tedavisi ile ilgili bildirim, anekdot ve gözlemlere; Osmanlı basınından hastalığın semptomları, seyri, payitaht İstanbul'a gelişi, hasta istatistikleri ile ilgili haberlere ve de yerli doktorların açıklama, karşılaştırma ve otopsi bulgularına yer verilmiştir. Ayrıca, gribin de yeni koronavirüs hastalığının da solunumsal salgın hastalıklar olması paydasında, genişletilmiş ikinci baskı güncel COVID-19 pandemisi ile mukayeseler de içermektedir.

BETİM KİTAPLIĞI

Hemşirelerin hastane etik iklim algılarının iş doyumunu üzerine etkisinin belirlenmesi



Determining the effects of nurses' hospital ethical climate perceptions on job satisfaction

Öz

Amaç: Kamu hastanelerindeki hemşirelerin çalıştıkları hastanelerdeki hastane etik iklimi algılarının iş doyumunu üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

Yöntemler: Üniversite ve devlet hastanelerinde çalışan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 273 hemşireden tanıtıcı bilgi formu, Hastane Etik İklim Ölçeği (HEİÖ) ve İş Doyumu Ölçeği ile veriler toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde Pearson Momentler Çarpımı korelasyon analizi, Durbin Watson testi, Lineer Regresyon analizi, t Testi, Tek Yönlü Varyans analizi (ANOVA), Dunnet T3 Post Hoc testi, Kurskal Wallis H testi, Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Bulgular: Hemşirelerin %96'sı kadın, %53,8' i evli, %46,5' i hemşirelik lisans mezunu, %7'si hemşirelik yüksek lisans mezunudur. Katılımcılara uygulanan HEİÖ'nin toplam puan ortalaması 92,44±18,05, ve İş Doyumu Ölçeğinin toplam ortalaması ise 3,38±67 olup aralarında pozitif bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$, $r=0.539$). Katılımcılardan mesleğini severek yapan ve hizmet içi eğitim alanların toplam Hastane Etik İklimi ve İş Doyumu puanları arasında istatistikî açıdan anlamlı fark vardır ($p<0,05$).

Sonuç: Hemşirelerin hastane etik iklim algılarının ve iş doyumunu genel puan ortalamalarının yüksek olduğu, etik iklim algısının arttıkça iş doyumunu düzeylerinin arttığı saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: etik; etik iklim; hastane etik iklimi; hemşirelik; iş doyumunu

Abstract

Aim: The study was conducted to determine the effect of the hospital ethical climate perceptions of nurses in the hospitals on job satisfaction.

Methods: Data were collected from 273 nurses working in university and state hospitals, who agreed to participate by using personnel information form, Hospital Ethical Climate Scale (HECS), and Job Satisfaction Scale in the study Pearson Product-Moment correlation analysis, Durbin Watson test, Linear Regression analysis, t-Test, One-Way Analysis of Variance (ANOVA), Dunnet T3 Post Hoc test, Kurskal Wallis H test, Mann Whitney U test were used to evaluate the data.

Results: %96 of the nurses who participated are women, 53,8% are married, 46,5% are nursing graduates, and 7% are nursing graduates. The total mean score of the HECS applied to the participants was 92.44±18.05, and the total mean of the Job Satisfaction Scale was 3.38±67, and there was a positive correlation between them ($p<0.05$, $r=.539$). There is a statistically significant difference between the total Hospital Ethical Climate and Job Satisfaction scores of the participants who enjoy their profession and receive in-service training ($p<0.05$).

Conclusion: It was determined that nurses' hospital ethical climate perceptions and job satisfaction general score averages were high, and as the ethical climate perception increased, their job satisfaction levels increased.

Keywords: ethics; ethical climate; hospital ethical climate; job satisfaction; nursing

Mukadder Gün¹, Gülay Yıldırım², Safiye Ağapınar Şahin³

¹ Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

³ Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü

Geliş/Received : 09.12.2021

Kabul/Accepted: 12.03.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1034792

Yazışma yazarı/Corresponding author

Mukadder Gün

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mevlana Bulvarı (Konya yolu), No:86-88, Balgat, Ankara, Türkiye

E-posta: mukadder.gun@ufuk.edu.tr

ORCID

Mukadder Gün: 0000-0003-4851-5786

Gülay Yıldırım: 0000-0002-9589-7134

Safiye A. Şahin: 0000-0002-4688-5540

GİRİŞ

Sağlık hizmeti veren kurumların kaliteli, maliyet etkin ve memnuniyet odaklı hizmet sunabilmesi, hasta ve çalışan güvenliğini sağlayabilmesi, kurumda karşılaşılan etik sorunların farkına varılabilmesi ve uygun yaklaşımların sürdürülebilmesinde kurumdaki etik iklim önemlidir (1,2). Victor ve Cullen etik iklimi örgütün belirlediği kurumsallaşmış değerlere göre doğru ve yanlışlara ilişkin genel algı olarak tanımlamaktadır (3,4). Etik iklim, kurumdaki kabul edilebilir ve kabul edilemez davranışlara ilişkin ortak algıları yansıtmaktadır (3). Bu tanıma göre etik iklimde önemli olanın, etik sorunlara yönelik yaklaşımlarda çalışanların bireysel tutum ve düşünceleri değil kuruma ilişkin genel gözlem ve fikirlerin önemli olduğudur (5). Sağlık kurumlarında etik iklim; sağlık çalışanların etik konuların kurumlarında nasıl ele alındığına yönelik algıları ile ilişkilidir (6). Çalışma ortamında etik davranış ve değerlerle oluşturulan etik iklim, kaliteli sağlık hizmetinin sunulmasına, en doğru ve etkin uygulamaların belirlenmesine, tıbbi hataların önlenmesine, hasta güvenliğinin sağlanmasına, bilgi ve uzmanlığa dayalı karar verilmesine, hemşireler arası iletişim, iş birliği ve bilgi paylaşımının sağlanmasına katkı vermektedir (7). Sağlık sektöründe teknolojinin hızla gelişmesi, tıbbi uygulamaların çeşitlenmesi ve karmaşık hale gelmesi, tıbbi bilgilerin artması, hasta bakımında teknolojik ve farmakolojik müdahalenin artması, hızlı ve doğru karar verme gerekliliği, yoğun çalışma koşulları, örgütün sağladığı çalışma ortamı etik iklimi zorunlu hale getirmektedir (6).

Bununla birlikte etik iklimin iş doyumunu, tükenmişlik, örgütsel güven, işe bağlılık gibi çalışma şartları ile ilişkili birçok durumdan etkilendiği bilinmektedir (8-11). Hemşireler arasındaki tükenmişlik, hasta güvenliğini tehdit edebilecek veya hasta memnuniyetini azaltabilecek, hasta bakımının kalitesi üzerinde önemli olumsuz etkisi olabilecek bir faktördür (12). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada etik iklimi ile tükenmişlik düzeyi arasında istatistiksel bakımdan anlamlı ve negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (13).

Literatürde hemşirelerin etik iklim algısını inceleyen pek çok çalışma bulunmakla birlikte hemşirelerin hastane etik iklimi algısını belirlemeye yönelik daha sınırlı sayıda çalışma vardır (5,6,9,13-15). İş doyumunu, “iş görenin” (çalışanın) halen sahip olduğu iş rolüne dönük duygusal yönelimi veya onun işine karşı gös-

terdiği duygusal bir tepki” olarak tanımlanmaktadır. Başka bir ifade ile “iş görenin işini veya iş yaşamını değerlendirmesi sonucu ulaştığı haz duygusudur (16). Hemşirelerle yapılan çalışmalarda etik iklim ile etik liderlik ve iş doyumun arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur (17,18). Hemşirelerin etik iklim algısı ve iş doyumunu üzerine yapılan başka bir çalışmada ise profesyonellik, özen, kurallar, bağımsızlık iklimi ve iş tatmini arasında pozitif bir ilişki belirlenmiştir (19).

Etik iklim algısıyla ilgili yapılan çalışmalarda hastaneye yönelik olumlu etik iklim algısının hemşirelerin meslekten ve işten ayrılma eğilimlerini azalttığı, hemşirelerin genel olarak pozitif etik iklim algısına sahip oldukları, yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin etik iklim algısının daha pozitif olduğu vurgulanmıştır (5). Sonuç olarak hastane etik iklim algısı iş doyumunu ilişkisi hakkında daha güvenilir sonuçlara ulaşmak için dünyanın farklı yerlerinden elde edilen çok daha fazla çalışma bulgusuna gereksinim duyulmaktadır. Bu araştırma farklı hastanelerde görev yapan hemşirelerin etik iklim algılarını değerlendirmek ve bu algının iş doyumunu ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (Karar no: 2012-03/37, tarih: 27.03.2012), ilgili kurumdan izin ve çalışmaya katılan gönüllülerin bilgilendirildiği onam alınmıştır.

Araştırmanın Örneklemi

Tanımlayıcı tipteki bu çalışmada standart sapma 14.6, yanılma düzeyi 0.01, sapma miktarı ± 2 birim olarak alındığında bu çalışmaya 273 bireyin alınmasına karar verilmiştir. Çalışmaya 580 hemşirenin çalıştığı A hastanesinden 134, 450 hemşirenin çalıştığı B Hastanesinden 104 ve 149 hemşirenin çalıştığı C Hastanesinden 35 hemşire alınmıştır. Veriler, araştırmacılar tarafından tüm hemşireler ile yüzyüze görüşülerek toplanmıştır.

Veri Toplama Araçları

Araştırmanın verileri, tanıtıcı özellikler formu, Hastane Etik İklim Ölçeği (HEİÖ) ve İş Doyum Ölçeği olmak üzere toplam üç ayrı form ile toplanmıştır.

1. **Tanıttıcı özellikler formu:** Bu form hemşirelerin yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, toplam hizmet süresi, kliniğinde çalışma süresi, etik ile ilgili eğitim durumu gibi soruları içeren 14 sorudan oluşmaktadır.
2. **Hastane Etik İklim Ölçeği (The Hospital Ethical Climate Survey-HECS):** Linda Olson tarafından 1995 yılında Amerikada geliştirilmiş, 2001 yılında Bahçecik ve Öztürk tarafından Türkçeye uyarlanmıştır. Ölçek 26 maddeden ve meslektaşlar, hastalar, yöneticiler, hastane ve hekimlerin etik iklim olmak üzere beş alt boyuttan oluşmaktadır. Likert tipi hazırlanmış ölçeğin tüm maddeleri olumlu olup 1-5 arasında "hiç doğru değil", "nadiren doğru", "arasıra doğru", "genellikle doğru", "her zaman doğru" şeklinde sıralanmaktadır. HEİÖ'den alınacak en düşük puan 26, en yüksek puan ise 130'dur. Ölçeğin toplamı hastane etik iklim tutum puanını vermektedir. Ölçekten alınan puan yükseldikçe hastane etik iklim tutum düzeyinin yükseldiği şeklinde değerlendirilir. Özgün çalışmada ölçeğin Cronbach Alpha güvenilirlik katsayısı 0,89 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda HEİÖ'nin Cronbach Alpha güvenilirlik katsayısı 0,93 olarak bulunmuştur.
3. **İş Doyum Ölçeği-Minnesota Satisfaction Questionnaire (MSQ):** Bu ölçek hemşirelerin iş doyumunu düzeyini belirlemek için kullanılmıştır. MSQ Dawis ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçeğin Türkiye'deki geçerlik ve güvenilirliği Baycan (1985) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada cronbach's alpha katsayısı 0,77 olarak belirlenmiştir. Ölçek 20 maddeden oluşan 5'li Likert tipi [1'den (hiç memnun değil) 5'e (çok memnunum) kadar değişen puanlanmaktadır. Genel doyum puanı, maddelerden elde edilen puanların toplamının 20'ye bölünmesiyle elde edilir. Buna göre en düşük puan 20, en yüksek puan 100'dür.
Çalışmamızda İçsel Doyum, Dışsal Doyum, Genel Doyum, Meslektaşlar Boyutu, Hastalar Boyutu, Yöneticiler Boyutu, Hastane Boyutu, Doktorlar Boyutu, Hastane Etik İklimi ölçeğinin içyapı tutarlılığının bulunması için Cronbach Alfa katsayısı hesaplanmıştır. Cronbach Alpha güvenilirlik katsayısı 0,88 bulunmuştur (Tablo 1).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences package program version 20.00 (SPSS inc., Chigaco, IL, USA) istatistik paket programı ile yapılmıştır. Frekans, yüzde, Pearson Momentler Çarpımı korelasyon analizi, Durbin Watson testi, Lineer Regresyon analizi, t Testi, Tek Yönlü Varyans analizi (ANOVA), Dunnet T3 Post Hoc testi, Kurskal Wallis H testi, Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hemşirelerin tanıttıcı özellikleri ile ilgili bilgiler Tablo 2'de verilmiştir. Tablo 2 incelendiğinde araştırmaya alınan hemşirelerin %96'sı kadın, %53,8'i evli, %46,5'i hemşirelik lisans mezunu, %49,1'i A hastanesinde, %61,2'si psikiyatri bölümünde, %89,4'ü klinik hemşiresi olarak çalışmaktadır. Katılımcıların %53,8'i şu an çalıştığı bölüm kendi tercih ettiği, %84,2'i mesleğini severek yaptığı, %75,5'i etik ile ilgili eğitim aldığı, %36,6'sının çalıştığı kurumlarda etik komisyonunun olmadığı ve %36,6'sının çalıştığı kurumlarda etik komisyonunun olup olmadığını bilmediği saptanmıştır. Hemşirelerin yaş aralığı 19-50 arasında ve aritmetik ortalaması $29,50 \pm 6,25$, meslekteki toplam hizmet süresi aralığı 1-29 arasında ve aritmetik ortalaması $7,63 \pm 6,27$, çalışılan toplam hizmet süresi aralığı 1-25 arasında ve aritmetik ortalaması $3,98 \pm 4,46$ olduğu görülmüştür.

Hemşirelerin Hastane Etik İklim Ölçeği ve İş Doyumu Ölçeği puanlarına ilişkin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo incelendiğinde İş Doyumu Ölçeğinin "İçsel Doyum" boyutunun puan ortalamasının $3,52 \pm 6,4$, "Dışsal Doyum" boyutunun puan ortalamasının $3,19 \pm 8,6$, Genel Doyum puan ortalamasının $3,38 \pm 6,7$, Hastane Etik İklim Ölçeğinin "Meslektaşlar" boyutunun puan ortalamasının $15,63 \pm 3,17$, "Hastalar" boyutunun puan ortalamasının $15,27 \pm 2,60$, "Yöneticiler" boyutunun puan ortalamasının $21,99 \pm 6,22$, "Hastane" boyutunun puan ortalamasının $20,21 \pm 4,70$, "Doktorlar" boyutunun puan ortalamasının $19,33 \pm 5,04$, Hastane Etik İklim Ölçeği Toplam puan ortalamasının $92,44 \pm 18,05$ olduğu görülmektedir.

İş Doyumu ile Hastane Etik İklimi arasında ilişki olup olmadığını anlamak amacıyla Pearson korelasyon

Tablo 1. Hastane Etik İklim Ölçeği ve İş Doyumu Ölçeğinin Cronbach Alfa katsayısı

Ölçekler	Cronbach Alfa katsayısı	Madde sayısı
İçsel Doyum	0.864	12
Dışsal Doyum	0.749	8
Genel Doyum ölçeği	0.888	20
Meslektaşlar Boyutu	0.779	4
Hastalar Boyutu	0.595	4
Yöneticiler Boyutu	0.932	6
Hastane Boyutu	0.799	6
Doktorlar Boyutu	0.826	6
Hastane Etik İklimi ölçeği	0.938	26

analizi uygulanmıştır (Tablo 4). Tablo 4'te İş Doyumu ile Hastane Etik İklimi arasındaki korelasyon değerlerinin tümü doğru yönde anlamlı bulunmuştur.

Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin tanıtıcı özelliklerine göre Hastane Etik İklim Ölçeği ve İş Doyumu Ölçeği puanları açısından farklar Tablo 5' de verilmiştir.

Tablo 5. incelendiğinde bekar hemşirelerin evli olanlara Hastane Etik İklimi puan ortalamaları açısından aralarındaki farklara ait t değerleri $p < 0,05$ önem düzeyinde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tabloda hemşirelerin eğitim durumlarına göre Hastane Etik İklimi puanları açısından aralarındaki farklara ait tüm KW değerleri $p < 0,05$ önem düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Hangi eğitim seviyesindeki hemşireler arasında fark olduğunu anlamak amacıyla Dunnet T3 Post Hoc testi uygulanmıştır. Dunnet T3 Hoc testi sonucu, ön lisans mezunu olan hemşirelerin diğer hemşirelerden Hastane Etik İklimi puanları daha yüksek olarak saptanmıştır. Tablonun incelenmesine devam edildiğinde şu an çalıştığı bölümün kendi tercihi olanların kendi tercihi olmayanlara Genel Doyum puan ortalamalarının t değerleri $p < 0,05$ önem düzeyinde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aynı tabloda hemşirelerin mesleğini severek yapanların sevmeden yapanlara göre Genel Doyum ve Hastane Etik İklimi puanları istatistiki açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur Tablo incelendiğinde hemşirelerin etikle ilgili eğitimi nerden aldıklarına göre Genel Doyum, Hastane Etik İklimi puanları açısından aralarındaki farklara ait tüm KW değerleri $p < 0,05$ önem düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Etikle ilgili eğitimi nerden aldıklarına göre hemşireler arasında fark olup olmadığını anlamak amacıyla Dunnet T3 Post Hoc testi uygulanmıştır. Dunnet T3 Hoc testi sonucu, etikle ilgili eğitimi hizmet içi eğitimle alan hemşirelerin diğer

alınan yerlere göre Genel Doyum ve Hastane Etik İklimi puanları daha yüksek bulunmuştur. Hemşirelerin çalıştığı kurumda etik komisyonu olma durumlarına göre Hastane Etik İklimi puanları açısından aralarındaki farklara ait tüm KW değerleri $p < 0,05$ önem düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Dunnet T3 Hoc testi sonucu çalıştığı kurumda etik komisyonu olan hemşirelerin etikle ilgili komisyon olmayan hemşirelere ve bu konuda bilgisi olmayan hemşirelere göre Hastane Etik İklimi puanları daha yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sağlık sisteminde yaşanan dönüşümler, bilginin ve teknolojinin hızlı bir şekilde gelişmesiyle birlikte kurumlarda etik sorunlar yaşanabilmektedir (20). Yaşanan bu sorunlarla ilgili yaklaşımlar hakkında sorunun yaşandığı kurumların kurumsal etik iklimi, kurumun işleyişi ve çalışan bireylerin davranışları hakkında önemli ipuçları verebilmektedir (17). Yapılan araştırmalar sağlık kurumunda oluşan etik iklimin çalışanların profesyonel davranışlarını olumlu ya da olumsuz etkilediğini ve mesleki eylemlerini yönlendirdiğini göstermektedir (21). Bu bağlamda hemşirelerin hastane etik iklim algılamalarının iş doyumuna üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışma hemşirelerin etik iklim algı düzeylerinin ve iş doyumlarının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum etik sorunlarda kurumun, etik karar verme sürecini etkin kullandığı, hemşirelerin objektif ölçütlere göre eylemde bulunduğu ve buna bağlı iş doyumunun arttığı ifade edilebilir. Bu nedenle hemşirelerin hastane etik iklimini olumlu algılamalarının iş doyumunu artırmada doğrudan ve önemli bir etkisi olduğunu söyleyebiliriz (19-22). Faramarzpour ve arkadaşlarının çalışması da çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir (22). Benzer çalışmaların sonuçları da çalışanların

Tablo 2. Hemşirelerin tanıtıcı özellikleri ile ilgili bulgular (n=273)

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	262	96
Erkek	11	4
Medeni durum		
Evli	147	53.8
Bekar	126	46.2
Eğitim durumu		
Sağlık meslek lisesi	73	26.7
Hemşirelik ön lisans	54	19.8
Hemşirelik lisans	127	46.5
Hemşirelik yüksek lisans	19	7
Hastane		
A Hastanesi	134	49.1
B Hastanesi	35	12.8
C Hastanesi	104	38.1
Şu an çalıştığı bölüm		
Fizik Tedavi	106	38.8
Psikiyatri	167	61.2
Çalışma pozisyonu		
Servis Sorumlusu	29	10.6
Klinik Hemşiresi	244	89.4
Şu an çalıştığı bölüm kendi tercihi mi?		
Evet	147	53.8
Hayır	126	46.2
Mesleği severek yapma		
Evet	230	84.2
Hayır	43	15.8
Etikle ilgili eğitim alma		
Evet	206	75.5
Hayır	67	24.5
Etik eğitimini nereden aldığı		
Lisans eğitiminde	134	64.4
Hizmet içi eğitimde	67	32.2
Bilimsel faaliyetlerde	3	1.4
İnternet-kitap-dergi v.b.	1	0.5
Diğer	3	1.4
Etikle ilgili eğitim almayı isteme		
Evet	181	66.3
Hayır	92	33.7
Çalıştığı kurumda etik komisyonu olma durumu		
Evet	16	5.9
Hayır	100	36.6
Bilgim yok	157	57.5
Yaş		
Min	19	
Maks	50	
Ort±SS	29.50±6.25	
Meslekte toplam hizmet süresi		
Min	1	
Maks	29	
Ort±SS	7.63±6.27	
Çalışılan bölümde hizmet süresi		
Min	1	
Maks	25	
Ort±SS	3.98±4.46	

Min: Minimum, Maks: maksimum, n: kişi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Tablo 3. Hemşirelerin Hastane Etik İklim Ölçeği ve İş Doyumu Ölçeği puanlarına ilişkin aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri

	n	Min	Maks	Ort	SS
İçsel Doyum	273	1	5	3.52	0.64
Dışsal Doyum	273	1	9	3.19	0.86
Genel Doyum	273	1	6	3.38	0.67
Meslektaşlar Boyutu	273	5	20	15.63	3.17
Hastalar Boyutu	273	6	20	15.27	2.6
Yöneticiler Boyutu	273	6	30	21.99	6.22
Hastane Boyutu	273	7	30	20.21	4.7
Doktorlar Boyutu	273	7	30	19.33	5.04
Hastane Etik İklim Ölçeği Toplam	273	38	128	92.44	18.1

Min: Minimum, Maks: maksimum, n: kişi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Tablo 4. İş Doyumu ile Hastane Etik İklimi Arasındaki İlişki ile İlgili korelasyon değerleri

		İçsel Doyum	Dışsal Doyum	Genel Doyum
Meslektaşlar Boyutu	r	0.302**	0.251**	0.300**
	p	0	0	0
Hastalar Boyutu	r	0.357**	0.299**	0.355**
	p	0	0	0
Yöneticiler Boyutu	r	0.421**	0.487**	0.487**
	p	0	0	0
Hastane Boyutu	r	0.484**	0.455**	0.507**
	p	0	0	0
Doktorlar Boyutu	r	0.426**	0.475**	0.484**
	p	0	0	0
Hastane Etik İklim Ölçeği Toplam	r	0.495**	0.506**	0.539**
	p	0	0	0

(*) p<0.05,(**) p<0.001

algıladıkları etik örgüt iklimi çalışanın kuruma yönelik algılarını etkileyerek iş doyumunu üzerinde olumlu etkilere neden olabileceğini saptamıştır. Çalışmamızın sonuçları Sodabah ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçlarıyla da uyumludur (23-25). Benzer biçimde Özden ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da HEİÖ puan ortalaması 92.62±.67, iş doyumunu puan ortalaması ise 62,12±13,46 olarak orta düzeyde saptanmıştır (17). Bizim çalışmamızdaki sonucun yüksek olmasının nedeni araştırmanın yürütüldüğü hastanelerin eğitim hastanesi ve üniversite hastanesi gibi karmaşık hastaneler olmasına ve hemşirelerin çalıştığı birimlerin özelliklerine bağlanabilir. Etiyopya'da yapılan başka bir çalışmada ise HEİÖ ve iş doyumunu puan ortalaması orta düzeyde saptanmıştır (24). İranlı hemşirelerle yapılan bir çalışmada HEİÖ puan ortalaması orta düzeyde olup bu sonuçlar Corley ve ark. ve Ulrich ve arkadaşlarının çalışmasında ise daha düşük orandadır (26-28). Etik iklim algı pu-

anlarının düşük olması çalışmanın yapıldığı ülkelerin kültürel dinamikleri ve hastanelerin özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda bekar olan ve eğitimi ön lisans ve lise düzeyindeki katılımcıların hastane ve doktorlara ilişkin HEİÖ puanları yüksek bulunmuş olup, bu durum hemşirelerin hastane ortamındaki olumlu atmosfer ve hekimlerle profesyonel ilişkilerinin ve iş birliğinin olumlu olduğunu düşündürmektedir. İranda ameliyathane hemşireleriyle yapılan bir araştırma, hastane ve hekimler boyutunda etik iklimin olumsuz algılandığını ortaya koymuştur (29). Literatürde meslektaşlar arası iş birliği ve iletişimin etkili olmasının etik iklim algısını arttırdığı saptanmıştır (29). Çalışma ortamında hemşireler arasındaki iş birliği ve iletişimin yüksek olmasının iyi sağlık bakım çıktıları için önkoşuldur. İranda yapılan araştırma hastane ve doktorlar boyutunda negatif algılarına karşın etik iklim algıları-

Tablo 5. Hemşirelerinin tanıtıcı özelliklerine göre Hastane Etik İklim Ölçeği ve İş Doyumu Ölçeği puanları açısından farklar

		İçsel Doyum	Dışsal Doyum	Genel Doyum	Meslektaşlar Boyutu	Hastalar Boyutu	Yöneticiler Boyutu	Hastane Boyutu	Doktorlar Boyutu	Hastane Etik İklimi
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Cinsiyet	Kadın	3.52±0.64	3.19±0.86	3.39±0.68	15.69±3.14	15.29±2.60	22.07±6.21	20.29±4.70	19.41±5.00	92.75±17.95
	Erkek	3.51±0.57	3.10±0.87	3.35±0.67	14.36±3.78	14.82±2.82	20.09±6.40	18.27±4.50	17.45±5.73	85.00±19.82
	TEST	U=1385.500	U=1392.500	U=1404.000	U=1122.500	U=1328.000	U=1140.000	U=1107.000	U=1164.500	U=1092.500
		p=0.829	p=0.850	p=0.885	p=0.212	p=0.657	p=0.240	p=0.192	p=0.280	p=0.174
Medeni durum	Evli	3.49±0.61	3.10±0.75	3.33±0.63	15.41±3.39	15.01±2.84	21.35±6.64	19.67±4.72	18.55±5.38	89.99±19.31
	Bekar	3.55±0.67	3.29±0.96	3.45±0.72	15.89±2.88	15.57±2.27	22.75±5.64	20.85±4.61	20.25±4.46	95.30±16.06
	TEST	t=-.833	t=-1.872	t=-1.424	t=-1.234	t=-1.795	t=-1.884	t=-2.091	t=-2.846	t=-2.448
		p=0.406	p=0.062	p=0.156	p=0.218	p=0.074	p=0.061	p=0.038	p=0.005	p=0.015
Eğitim durumu	Sağlık meslek lisesi	3.63±0.64	3.38±0.75	3.53±0.65	15.73±3.80	15.40±2.77	22.71±5.83	20.90±5.00	20.16±5.34	94.90±20.17
	Hemşirelik ön lisans	3.56±0.61	3.32±1.13	3.46±0.74	15.91±2.72	15.91±2.43	22.83±5.81	21.63±4.32	20.93±4.56	97.20±15.87
	Hemşirelik lisans	3.45±0.65	3.06±0.77	3.30±0.66	15.72±2.85	15.15±2.34	21.51±6.56	19.44±4.54	18.45±4.82	90.27±17.01
	Hemşirelik yüksek lisans	3.44±0.61	2.89±0.69	3.22±0.60	13.95±3.44	13.74±3.48	20.05±6.22	18.68±4.41	17.53±5.15	83.95±18.10
	TEST	KW=3.330	KW=10.463	KW=6.289	KW=6.728	KW=6.694	KW=4.203	KW=14.006	KW=16.691	KW=14.278
		p=0.343	p=0.015	p=0.098	p=0.081	p=0.082	p=0.240	p=0.003	p=0.001	p=0.003
	Fark	-	1>3-4	-	-	-	-	1-2>3-4	1-2>3-4	1-2>4

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Tablo 5. Hemşirelerinin tanıtıcı özelliklerine göre Hastane Etik İklim Ölçeği ve İş Doyumu Ölçeği puanları açısından farklar (devamı)

		İçsel Doyum	Dışsal Doyum	Genel Doyum	Meslektaşlar Boyutu	Hastalar Boyutu	Yöneticiler Boyutu	Hastane Boyutu	Doktorlar Boyutu	Hastane Etik İklimi
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Hastane	Bölge Eğitim	3.46±0.63	3.14±0.92	3.33±0.69	16.01±2.67	15.34±2.11	22.25±5.98	20.14±4.29	19.35±4.46	93.09±15.64
	Palandöken	3.55±0.59	3.11±0.62	3.38±0.54	16.20±2.60	15.74±1.88	21.57±5.08	19.91±3.84	19.71±4.01	93.14±11.73
	Yakutiye	3.59±0.67	3.27±0.84	3.46±0.70	14.96±3.79	15.02±3.29	21.80±6.88	20.40±5.44	19.18±6.00	91.37±22.30
	TEST	F=1.281	F=.866	F=1.123	F=3.918	F=1.105	F=.248	F=.171	F=.146	F=.296
		p=0.279	p=0.422	p=0.327	p=0.021	p=0.333	p=0.781	p=0.843	p=0.864	p=0.744
	Fark	-	-	-	1-2>3	-	-	-	-	-
Şu an çalıştığı bölüm	Fizik Tedavi	3.49±0.63	3.15±1.01	3.35±0.72	15.48±3.64	15.15±2.73	21.26±6.74	19.98±4.79	18.75±5.14	90.62±19.30
	Psikiyatri	3.53±0.65	3.21±0.74	3.40±0.64	15.73±2.83	15.34±2.52	22.46±5.84	20.36±4.64	19.71±4.95	93.59±17.17
	TEST	t=-.487	t=-.580	t=-.592	t=-.600	t=-.588	t=-1.497	t=-.648	t=-1.540	t=-1.327
		p=0.627	p=0.562	p=0.554	p=0.549	p=0.557	p=0.136	p=0.518	p=0.125	p=0.186
Çalışma pozisyonu	Servis Sorumlusu	3.43±0.61	2.91±0.72	3.22±0.60	16.00±2.73	15.48±2.52	20.69±6.84	21.21±4.30	19.21±4.74	92.59±15.75
	Klinik Hemşiresi	3.53±0.64	3.22±0.87	3.40±0.68	15.59±3.22	15.24±2.62	22.15±6.14	20.09±4.74	19.35±5.08	92.42±18.33
	TEST	t=-.794	t=-1.874	t=-1.403	t=.658	t=.471	t=-1.194	t=1.207	t=-.143	t=.046
		p=0.428	p=0.062	p=0.162	p=0.511	p=0.638	p=0.234	p=0.228	p=0.887	p=0.963
Şu an çalıştığı bölüm kendi tercihi mi?	Evet	3.61±0.60	3.34±0.87	3.50±0.65	15.66±3.06	15.34±2.64	22.66±5.79	20.55±4.63	19.81±4.84	94.02±17.44
	Hayır	3.41±0.67	3.00±0.80	3.25±0.68	15.60±3.30	15.18±2.56	21.21±6.63	19.82±4.77	18.78±5.22	90.60±18.63
	TEST	t=2.561	t=3.303	t=3.141	t=.147	t=.498	t=1.923	t=1.288	t=1.693	t=1.567
		p=0.011	p=0.001	p=0.002	p=0.883	p=0.619	p=0.056	p=0.199	p=0.092	p=0.118

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Tablo 5. Hemşirelerinin tanıtıcı özelliklerine göre Hastane Etik İklim Ölçeği ve İş Doyumunu Ölçeği puanları açısından farklar (devamı)

		İçsel Doyum	Dışsal Doyum	Genel Doyum	Meslektaşlar Boyutu	Hastalar Boyutu	Yöneticiler Boyutu	Hastane Boyutu	Doktorlar Boyutu	Hastane Etik İklimi
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Mesleği severek yapma	Evet	3.62±0.60	3.29±0.85	3.49±0.65	15.63±3.30	15.36±2.62	22.42±6.04	20.72±4.56	19.90±4.91	94.03±18.09
	Hayır	2.97±0.56	2.63±0.66	2.84±0.55	15.67±2.34	14.79±2.47	19.72±6.73	17.49±4.54	16.28±4.65	83.95±15.42
	TEST	t=6.504 p<0.001	t=4.789 p<0.001	t=6.173 p<0.001	t=-.116 p=0.908	t=1.311 p=0.191	t=2.637 p=0.009	t=4.273 p<0.001	t=4.480 p<0.001	t=3.424 p<0.001
Etikle ilgili eğitim alma	Evet	3.54±0.62	3.20±0.86	3.40±0.66	15.77±3.02	15.34±2.52	21.96±6.18	20.33±4.63	19.25±4.92	92.65±17.54
	Hayır	3.46±0.69	3.14±0.83	3.33±0.71	15.22±3.57	15.03±2.85	22.10±6.40	19.85±4.91	19.60±5.42	91.81±19.68
	TEST	t=.861 p=0.390	t=.501 p=0.617	t=.744 p=0.457	t=1.221 p=0.223	t=.860 p=0.391	t=-.169 p=0.866	t=.725 p=0.469	t=-.492 p=0.623	t=.330 p=0.741
Etik eğitimini nereden aldığı	Lisans eğitiminde	3.41±0.65	3.01±0.76	3.25±0.65	15.46±2.97	14.93±2.53	21.07±0.71	19.27±2.34	18.25±1.23	88.98±3.65
	Hizmet içi eğitimde	3.73±0.52	3.48±0.71	3.63±0.55	16.25±3.00	16.01±2.32	23.42±0.63	22.07±0.87	20.94±0.67	98.70±3.01
	Diğer	3.77±0.71	3.89±2.34	3.82±1.23	16.57±3.65	16.71±0.65	23.00±0.76	23.14±0.65	21.86±2.97	101.29±2.53
	TEST	KW=12.001 p=.0002	KW=16.346 p<0.001	KW=15.013 p=0.001	KW=4.862 p=0.088	KW=9.343 p=0.009	KW=5.783 p=0.056	KW=19.451 p<0.001	KW=15.713 p<0.001	KW=16.792 p<0.001
	Fark	2>1	2-3>1	2-3>1	-	2>1	-	2-3>1	2>1	2>1
Etikle ilgili eğitim almayı isteme	Evet	3.56±.616	3.18±.905	3.41±.677	15.45±3.263	15.25±2.689	21.88±6.385	20.08±4.712	19.05±5.206	91.71±18.473
	Hayır	3.43±.678	3.20±.754	3.34±.668	15.99±2.952	15.30±2.435	22.22±5.915	20.47±4.682	19.89±4.668	93.87±17.196
	TEST	t=1.643 p=0.101	t=-.140 p=0.888	t=.861 p=0.390	t=-1.324 p=0.187	t=-.167 p=0.868	t=-.425 p=0.671	t=-.639 p=0.524	t=-1.306 p=0.193	t=-.933 p=0.352

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Tablo 5. Hemşirelerinin tanıtıcı özelliklerine göre Hastane Etik İklim Ölçeği ve İş Doyumunu Ölçeği puanları açısından farklar (devamı)

		İçsel Doyum	Dışsal Doyum	Genel Doyum	Meslektaşlar Boyutu	Hastalar Boyutu	Yöneticiler Boyutu	Hastane Boyutu	Doktorlar Boyutu	Hastane Etik İklimi
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Çalıştığı kurumda etik komisyonu olma durumu	Evet	3.52±0.53	3.53±1.53	3.53±0.85	15.50±2.94	15.13±2.92	23.94±4.42	21.94±3.92	22.25±3.87	98.75±16.35
	Hayır	3.43±0.60	3.01±0.75	3.26±0.62	15.72±3.17	15.27±2.49	20.59±6.13	19.69±4.56	18.85±4.56	90.12±16.65
	Bilgim yok	3.57±0.67	3.26±0.81	3.45±0.68	15.59±3.21	15.28±2.66	22.69±6.30	20.37±4.83	19.34±5.35	93.27±18.92
	TEST	KW=3.388 p=0.184	KW=7.049 p=0.029	KW=5.473 p=0.065	KW=.131 p=0.936	KW=.102 p=0.950	KW=10.264 p=0.006	KW=5.581 p=0.061	KW=8.099 p=0.017	KW=6.461 p=0.040
	Fark	-	1-3>2	-	-	-	1-3>2	-	1>2-3	1>2-3

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

nın hemşirelerin meslektaşlar boyutu açısından iş birliği ve iletişimin pozitif olduğunu ortaya koymuştur. Bu bağlamda bizim çalışmamızın sonuçlarında eğitim hastanesi ve üniversite hastanesinde çalışan katılımcıların meslektaşlar HEİÖ puanlarının yüksek olması

çalıştıkları kurumun daha karmaşık olmasına karşın meslektaşlarla iş birliği ve iletişimin güçlü olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Kurumsal etik değerlerin güçlendirilmesi algılanan iş doyumunu arttıran etmenlerdendir (23,30).

Araştırmamızın sonuçları, tercih ettiği birimlerde çalışan ve mesleklerini severek yapan hemşirelerin iş doyumlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hemşirelerin mesleki bağlılıkları sinerji yaratarak iş doyumlarını arttırmaktadır. Aynı biçimde mesleğini severek yapan ve mesleki gelişim sırasında hizmet içi etik eğitim alan hemşirelerin hekimler, hastalar ve hastane boyutunda hastane etik iklimi algıları ile genel iş doyumlarının yüksek olması etik eğitimin etik karar vermede etkin olması ile değerleri önceleyen hasta bakımı için uygun hastane ortamının yaratılmasından kaynaklandığını düşündürebilir. Çalışma ortamında etik ile ilgili eğitimi hizmet içi eğitim kapsamında alan hemşirelerin genel iş doyumları ve hastane etik iklimi puanlarının yüksek çıkmış olması hastanedeki olumlu ortama ilişkin farkındalığını artırdığı ve iş doyumunu olumlu etkilediğini düşündürmektedir. Kurumda etik kurulun olması ve çalışanlar tarafından bu durumun bilinmesi yöneticiler boyutunda çalışma ortamının olumlu yönde etkilendiğini ve iş doyumunu arttırdığını açıklamaktadır. Kurumda etik kurulun varlığı katılımcıların hekimlerle olan iletişim, iş birliği ve koordinasyon açısından olumlu bir atmosfer yaratmakta ve iş doyumunu arttırmakta olduğu düşünülebilir. Mesleğini severek yapma mesleki kimlik oluşumunda, ekip çalışmasını kolaylaştırmada ve hasta güvenliğinin sağlanmasında hasta bakım kalitesini arttırmada etkin rol oynamaktadır. Çalışmamızda hemşirelerin hastanedeki etik ortamı olumlu algılamaları ve bu durumun iş doyumunu artırmasına ilişkin bulgularımız Faramarzpour ve Asgari'nin çalışmasından elde edilen sonuçlarla uyumludur (18,22). Faramarzpour ve arkadaşları ile Jolae ve arkadaşlarının Bohani ve arkadaşlarının araştırma sonuçlarının aksine bizim çalışmamızda olumlu hastane etik iklimi yaratıldığında hekimlerle ilişkilerin de pozitif gerçekleştiği saptanmıştır (18,19,22). Bu durum hasta bakım kararlarında hemşirelerin de söz sahibi olduğunun ve hekim merkezli hasta bakımı yerine hemşirelerin karar verme mekanizmalarında yer alarak profesyonel hemşirelik hizmetleri yoluyla hemşirelerin hasta bakımında, bakım stratejilerinin planlanmasında ve kaliteli bakım çıktılarında etkileyici rol oynadıklarını göstermesi açısından önemlidir. Faramarzpour ve Asgari'nin çalışmasında olduğu gibi yöneticiler boyutunda yaratılan olumlu etik iklim çalışmamızla uyumlu olup, hemşire

yöneticilerin yarattığı olumlu çalışma ortamının hemşirelerin iş doyumunu arttırması ve bakım çıktılarının iyileştirmesinin önemini ortaya koymaktadır (18,22). Hemşirelerin mesleğini severek yapmalarının ve çalıştıkları kurumda etik kurulun varlığının, hastanede yaratılan olumlu çalışma ortamının, hekimlerle iş birliği ve tedavi kararlarında söz sahibi olmalarının ve yönetici hemşireleri tarafından desteklenmelerinin iş doyumunu arttırdığını göstermesi çalışmamızın dikkat çekici sonuçlarındandır.

Sonuç olarak, çalışmamızın sonuçları hastane etik iklim algısının hemşirelerin çalışma ortamındaki yaşantılarını ve iş doyumlarını olumlu etkilediğini göstermektedir. Evli olma durumu hastane ve hekimler boyutunda iş doyumunu arttırmakta ancak hekimler boyutunda etik iklim algısı eğitim düzeyi yüksek olan hemşirelerin iş doyumunu azaltmaktadır. Mesleğini severek yapan hemşirelerin de iş doyumunu arttırmaktadır. Kurumda etik kurulun bulunması da hemşirelerin etik iklim algılarıyla birlikte iş doyumlarını yükseltmektedir. Hastanelerde oluşturulan etik iklim ve sağlanan çalışma koşulları, sağlık bakım personelinin performanslarını, hemşirelerin sağladıkları hasta bakımının düzeyini ve kalitesini arttıran etmenlerdendir. Yöneticilerin yarattığı iletişim ortamı sağlık profesyonellerinin hasta bakımı adına olumlu etkileşimde bulunma ve ortak kararlarda iş birliği yapmalarını kolaylaştırmaktadır. Hastane etik ikliminin güçlendirilmesi hemşirelerin iş doyumunun arttırılmasında önemli rol oynamaktadır. Bu doğrultuda sağlık kurumlarının etik iklimlerinin ve sağlık profesyonellerinin etik iklim algılarının geliştirilmesine yönelik kurumsal stratejiler belirlenmeli ve kurum içinde sağlık çalışanlarının pozitif etik davranışları desteklenmelidir. Yöneticilerin hemşirelerde etik iklim algısının iş doyumuna üzerine olan etkili olduğuna yönelik farkındalıklarının arttırılması önerilir.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Wang YD, Hsieh HH. Toward a better understanding of the link between ethical climate and job satisfaction: A multilevel analysis. *J Bus Ethics*. 2012;105:535-45.
2. Ruggiero J. The bridge between an ethical climate and job satisfaction. *Journal of US-China Public Administration*. 2011;8(5): 571-6.
3. Victor B, Cullen JB. The organizational bases of ethical work climates. *Adm Sci Q*. 1988;33(1):101-25.
4. Parboteeah KP, Cullen JB, Victor B, Sakano T. National culture and ethical climates: A comparison of US and Japanese accounting firms. *MIR Management International Review*. 2005;23(4):459-81.
5. Karagözoğlu Ş, Özden D, Yıldırım G. Yoğun bakım hemşirelerinin hastane etik iklim algısı. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi* 2014;16(1):34-45.
6. Lanes TC, Magnago AC, Schutz TC, Carneiro AS, Morais BX, Dalmolin GL. Evaluation of ethical climate in health services: a systematic review. *Revista Bioética*. 2020;28(4):718-29.
7. Türe Yılmaz A, Yıldırım A. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin etik iklim algısı. *Elektron sos bilim derg*. 2019;18(69):162-76.
8. Huang CC, You CS, Tsai MT. A multidimensional analysis of ethical climate, job satisfaction, organizational commitment, and organizational citizenship behaviors. *Nurs Ethics*. 2012;19(4):513-29.
9. Özgönül ML, Bademli K, Kırca N, Alimoğlu MK. Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hemşirelerin Tükenmişlik ve Etik İklim Algıları Arasındaki İlişki. *Türkiye Biyoetik Dergisi*, 2020;7(1):2-11.
10. Büte M. Etik iklim, örgütsel güven ve bireysel performans arasındaki ilişki. *Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*. 2011;25(1):171-92.
11. Yener, M., Yıldırım, M., & Ergun, S. The effect of ethical climate on work engagement. *Procedia Soc Behav Sci*. 2012;58:724-33.
12. Salyers MP, Bonfils KA, Luther L, Firmin RL, White DA, Adams EL, Rollins AL. The Relationship Between Professional Burnout and Quality and Safety in Healthcare: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2017;32(4):475-82.
13. Öztürk M, Bedük A, Eryeşil K. Çalışanların etik iklim algılamalarının iş tatmini üzerindeki etkisi: tükenmişliğin aracılık rolü. *Turkish Studies - Economics, Finance, Politics*. 2019;14(3): 935-47.
14. Hwang JJ, Park HA. Nurses' perception of ethical climate, medical error experience and intent-to-leave. *Nurs Ethics*. 2014; 21(1):28-42.
15. Bahçecik N, Öztürk H. The hospital ethical climate survey in Turkey. *JONAS Healthc Law Ethics Regul*. 2003;5(4):94-9.
16. Yüksel ÖF, Düşükcan M. Etik İklim algısının iş görenlerin iş tatmini düzeyleri ve örgütsel bağlılık düzeyleri üzerine etkisi: Arçelik A.Ş. Adana ve Elazığ Bölge Yöneticiliklerinde Uygulama. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu Dergisi*. 2019;22(1):53-65.
17. Özden D, Arslan GG, Ertuğrul B, Karakaya S. The effect of nurses' ethical leadership and ethical climate perceptions on job satisfaction. *Nurs Ethics*. 2019;26(4):1211-25.
18. Asgari S, Shafipour V, Taraghi Z, Yazdani-Charati J. Relationship between moral distress and ethical climate with job satisfaction in nurses. *Nurs Ethics*. 2019;26(2):346-56.
19. Borhani F, Jalali T, Abbaszadeh A, Haghdoost AA, Amiresmaili M. Nurses' perception of ethical climate and job satisfaction. *J Med Ethics Hist Med*. 2012;5:6.
20. Arslan S, Türer Öztik S, Kuzu Kurban N. Do moral development levels of the nurses affect their ethical decision making? A descriptive correlational study. *Clin Ethics*. 2021;16(1):9-16.
21. Zhang N, Li J, Bu X, Gong ZX. The relationship between ethical climate and nursing service behavior in public and private hospitals: a cross-sectional study in China. *BMC Nurs*. 2021;20(1):136.
22. Faramarzpour M, Farokhzadian J, Tirgari B, Shahrabaki PM, Borhani F, Rafati F. Nurses Perceptions of hospital ethical climate and their job satisfaction. *Ethics Med Public Health*. 2021;18:1-8.
23. Joolae S, Jalili HR, Rafii F, Hajibabae F, Haghani H. The relationship between ethical climate at work and job satisfaction among nurses in Tehran. *Indian J Med Ethics*. 2013;10(4):238-42.
24. Abadiga M, Nemera G, Hailu E, Mosisa G. Relationship between nurses' perception of ethical climates and job satisfaction in Jimma University Specialized Hospital, Oromia region, south west Ethiopia. *BMC Nurs*. 2019;18:39.
25. Joolae S, Jalili HR, Rafii F, Hajibabae F, Haghani H. The relationship between the work moral climate with Iranian nurses' job satisfaction. *Medical Ethics*. 2011;5(15):11-24.
26. Shafipour, V, Yagdobian M, Shafipour L, Heidari MR. Nurses' perception of the ethical climate in the Iranian hospital environment. *J Nurs Midwifery Sci* 2016;3(4):37-43.
27. Corley MC, Minicik P, Elswick RK, Jacobs M. Nurse moral distress and ethical work environment. *Nursing Ethics*. 2005;12(4):381-90.
28. Ulrich C, O'Donnel P, Taylor C, Farrar, A. Danis M, Grady C. Ethical climate, ethics stress, and the job satisfaction of nurses and social workers in the United States. *Soc Sci Med*. 2007;65(8):1708-19.
29. Asl EZ, Abbaszadeh F, Lotfi M, Attari AAM, Asghari E. The relationship of ethical climate and Nurses's job satisfaction in the operating room: A cross-sectional study. *Nurs Midwifery Stud*. 2017;6(3):137-9.
30. Taraz Z, Loghmani L, Abbaszadeh A, Ahmedi F, Safaviat Z, Borhani F. The relationship between ethical climate of hospital and moral courage of nursing staff. *Elec. J. Gen. Med*. 2019;16(2):1-6.

Anti-apoptotic effects of valproic acid treatment on dopaminergic neuronal loss in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease in rats



Sıçanlarda 6-hidroksidopamin modeli ile oluşturulan Parkinson hastalığında valproik asit tedavisinin dopaminerjik nöronal kayıp üzerindeki anti-apoptotik etkileri

Abstract

Aim: Parkinson's disease (PD) is characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons resulting in deterioration of motor activity in patients. Currently, available therapies including Levodopa (L-DOPA) are more geared toward the treatment of symptoms. Therefore, developing effective neuroprotective therapies is needed. Valproic acid (VPA) has shown potent neuroprotective effects on dopamine (DA) neurons in various brain regions. The aim of this study is to investigate whether VPA attenuates the neuronal loss when co-treated with L-DOPA in a 6-hydroxydopamine (6-OHDA) induced PD model in rats.

Methods: Male Wistar Albino rats received intranigral injection of 6-OHDA unilaterally. Twelve days later rats received either saline, L-DOPA, VPA, or L-DOPA+ VPA for 9 days. To determine whether rats had dopaminergic neuronal loss apomorphine-induced rotation test was used. Immunohistochemical analyses were performed in the Substantia nigra pars compacta (SNpc) by measuring the tyrosine hydroxylase (TH) positive neurons and the apoptotic neurons.

Results: 6-OHDA injection showed clinically impairment of the motor function with histologically significant damage to the dopaminergic neurons. VPA administration combined with L-DOPA protected neurons in SNpc by increasing the TH positive neurons and by decreasing the apoptotic neurons. L-DOPA given as a monotherapy, on the other hand, was ineffective on these parameters.

Conclusion: Our experiments demonstrated that VPA had a neuroprotective effect when used with L-DOPA in the PD rat model.

Keywords: apoptosis; Parkinson's disease; rat model; tyrosine hydroxylase; valproic acid; 6-hydroxydopamine

Öz

Amaç: Parkinson hastalığı (PH), hastalarda motor aktivitede bozulma ile sonuçlanan dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybı ile karakterizedir. Levodopa (L-DOPA) dâhil olmak üzere mevcut tedaviler daha çok semptomların tedavisine yöneliktir. Bu nedenle, etkili nöroprotektif tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Valproik asit (VPA), çeşitli beyin bölgelerindeki dopamin (DA) nöronları üzerinde güçlü nöroprotektif etkiler göstermiştir. Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile indüklenen PH modelinde VPA'nın L-DOPA ile birlikte tedavi edildiğinde nöronal kayıp azaltıp azaltmadığını araştırmaktır.

Yöntemler: Erkek Wistar Albino sıçanlarına tek taraflı olarak intranigral 6-OHDA enjeksiyonu yapıldı. On iki gün sonra sıçanlara, 9 gün boyunca salin, L-DOPA, VPA veya L-DOPA+ VPA verildi. Sıçanlarda dopaminerjik nöron kaybı olup olmadığını belirlemek için apomorfine kaynaklı rotasyon testi kullanıldı. Substantia nigra pars compacta'da (SNpc) tirozin hidroksilaz (TH) pozitif nöronlar ve apoptotik nöronlar ölçümleri için immünohistokimyasal analizler yapıldı.

Bulgular: 6-OHDA enjeksiyonu, klinik motor fonksiyon bozukluğu ve dopaminerjik nöronlarda önemli hasar gösterdi. VPA tedavisi, TH pozitif nöronları artırarak ve apoptotik nöronları azaltarak SNpc'deki nöronları korumuştur. L-DOPA ise bu parametreler üzerinde etkisizdi.

Sonuç: Deneylerimiz, PH sıçan modelinde L-DOPA ile birlikte kullanıldığında VPA'nın nöroprotektif bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: apoptoz; Parkinson hastalığı; sıçan modeli; tirozin hidroksilaz; valproik asit; 6-hidroksidopamin

Alev Cumbul¹, Siğnem Eyuboğlu², Elif Çiğdem Keleş³, Ünal Uslu⁴, Ece Genç⁵

¹ Department of Medical Embryology and Histology, School of Medicine, Yeditepe University

² Department of Physiology, School of Medicine, İstinye University

³ Department of Medical Statistics, School of Medicine, Yeditepe University

⁴ Department of Medical Embryology and Histology, School of Medicine, Medeniyet University

⁵ Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Yeditepe University

Received/Geliş : 25.01.2022

Accepted/Kabul: 13.03.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1062913

Corresponding author/Yazışma yazarı

Mehmet Koçak

26 August Campus, İnönü neighborhood, Kayışdağı Street, Yeditepe University, School of Medicine, Department of Medical Embryology and Histology, Ataşehir, İstanbul, Türkiye
E-mail: alev.cumbul@yeditepe.edu.tr

ORCID

Alev Cumbul: 0000-0002-9491-8220

Siğnem Eyuboğlu: 0000-0002-0253-2217

Elif Çiğdem Keleş: 0000-0002-9788-1101

Ünal Uslu: 0000-0003-3953-7131

Ece Genç: 0000-0002-2479-1236

INTRODUCTION

Parkinson's Disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by the progressive loss of DA neurons in SNpc. The prevalence is 0.3% in the industrialized population and 1% in patients over the age of 50. The available treatment of PD is generally symptomatic, therefore, understanding the mechanisms of the PD pathogenesis is crucial in the development of new therapies for PD (1).

Levodopa (L-DOPA) has been one of the major pharmacologic aids in the treatment of PD by supplying dopamine (DA) to the central nervous system. However, the symptomatic relief is not long-lasting due to increased oxidative stress, other adverse effects, and motor control fluctuations that occur in the long run (2). L-DOPA-induced dyskinesia has also been investigated extensively. Carbidopa or benserazide are combined with L-DOPA in order to inhibit peripheral decarboxylation of the drug. Decreasing the peripheral conversion of L-DOPA to dopamine, thus decreasing the peripheral side effects and increasing levodopa bioavailability in the central nervous system (CNS) (3).

Although L-DOPA has been used for many years, due to its adverse effects other pharmacologic approaches are being investigated. Valproic acid (VPA) is being used in the treatment of epilepsy, migraine, schizophrenia, and bipolar disorders. It can cross the blood-brain barrier and acts by increasing GABA activity, blocking Ca^{+2} and Na^{+} channels, and decreasing NMDA-mediated excitation. It has also been demonstrated that VPA pretreatment protects dopaminergic neurons against the toxic effects of lipopolysaccharides (LPS) in cell cultures and suppresses the activation of microglia by LPS (4). VPA treatment prevents 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺) induced death of dopaminergic neurons in an *in vitro* model of midbrain neuron-glia cultures. Importantly, Kidd and Schneider showed that prophylactic VPA treatment has protective effects in a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of PD.

VPA has also been shown to inhibit histone deacetylases (HDACs) (5). Histone deacetylation is related to a more condensed chromatin state and transcriptional repression. The relaxed chromatin, also known as heterochromatin, represses gene transcription. Therefore,

the balance between the activities of histone deacetylases and histone acetyltransferases is important in gene regulation. Histone deacetylases target various non-histone proteins such as transcription factors, cytoskeleton proteins, and cellular proteins (6). Histone deacetylase (HDAC) inhibitors are considered neuroprotective by increasing acetylation levels in the brain and by affecting many genes involved in cell cycle regulation, apoptosis, and DNA repair processes (7).

Ribosomal S6 kinase (RSK) has also been implicated as an antiapoptotic protein which can be very important in PD. It is a family of serine-threonine kinases which has important functions in cell proliferation, differentiation, and survival. RSKs are regulated by the Ras/mitogen-activated protein kinase pathway (MAPK) and have two main classes: the P90RSK (MAPK-activated protein kinase) and the P70RSK (s6 kinase) (8).

The main purpose of this study was to investigate the neuroprotective effects of VPA and discover whether VPA can be an adjunct treatment to L-DOPA. We measured Tyrosine hydroxylase activity and a total number of apoptotic neurons, using TUNEL assay, in the right SNpc of rats by 6-OHDA induced neurodegeneration PD model. Western blot (WB) analyses were, also, performed to quantify Phospho-S6 Ribosomal Protein (Ser235/236) & Phospho-p90RSK (Ser380) aiming to explain the molecular mechanism of neuroprotection.

MATERIALS AND METHODS

Animal Procedures

Adult male Wistar albino rats (250-300 g) were obtained from the Yeditepe University Experimental Research Center (YUDETAM). All experimental protocols were approved by the Ethical Committee of Yeditepe University Experimental Research Center (Approval number: 334, date: 02.04.2013) and the use of animals was in compliance with the US National Institutes of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals. Animals were maintained in standard housing conditions with constant temperature, humidity, 12-hour light/dark cycles, and *ad-libitum* for food and water.

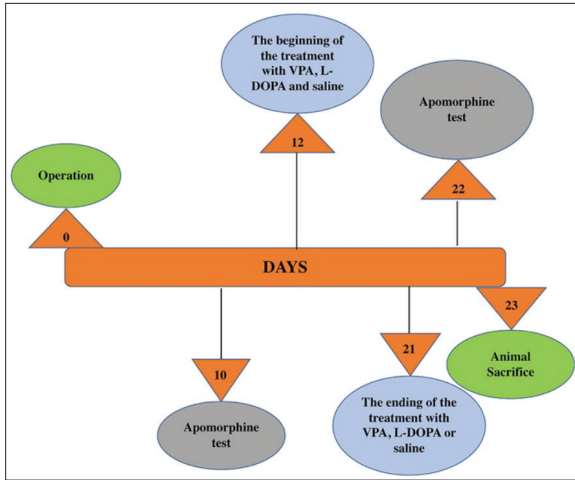


Figure 1: The time schedule of the experiments.

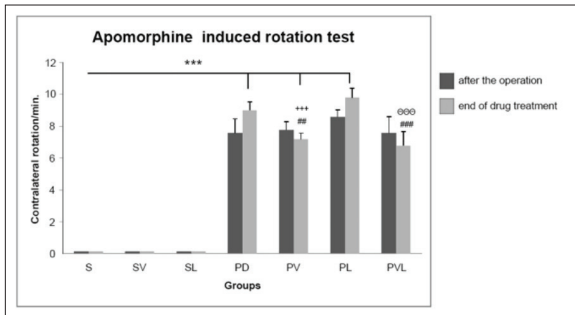


Figure 2. Apomorphine induced rotational behavior of the animals. Apomorphine induced rotation test was performed after the operation -dark colored bars- and at the end of drug treatment -light colored bars-. Sham operated (S), Sham operated and VPA treated (SV), Sham operated and L-DOPA treated (SL), 6-OHDA injected into the substantia nigra (PD), 6-OHDA injected into the substantia nigra and VPA treated (PV), injected into the substantia nigra 6-OHDA injected and L-DOPA treated (PL), injected into the substantia nigra 6-OHDA injected and VPA and L-DOPA treated (PVL) groups. Data are presented as contralateral rotations per minute. ***p<0.001 compared with S, SV and SL groups, **p<0.01. ###p<0.001 compared with PD group, °°°p<0.001 compared with PL group. Data are expressed as mean ± standard error

42 rats were randomly divided into 7 experimental groups as follows: sham operated (S), sham operated and VPA treated (SV), sham operated and L-DOPA treated (SL), 6-OHDA injected into the substantia nigra (PD), 6-OHDA injected into the substantia nigra and VPA treated (PV), 6-OHDA injected into the substantia nigra and L-DOPA treated (PL), 6-OHDA injected into the substantia nigra and VPA and L-DOPA treated (PVL). Each group comprised of 6 animals (Table 1).

All animals were anesthetized by intramuscular (IM) injections of xylazine (10 mg/kg) and ketamine (80 mg/kg). After they were deeply anesthetized, rats were fixed in a stereotaxic frame in the flat skull position. The scalp was shaved, and a small central incision was made to expose the skull. Bregma and lambda points were located.

The coordinates were anterior/posterior from bregma (AP) = -4.8 mm, medial/lateral (ML) = -1.8 mm and dorsal/ventral (DV) = -8.2 mm. The coordinates were confirmed according to the Paxinos rat brain atlas (9). Freshly prepared 6-OHDA (8 µg/per rat in 2 µL saline with 0.1 percent ascorbic acid) was infused with a 5 µL, 26-gauge Hamilton syringe at a flow rate of 0.2 µL/min into the right SNpc. Sham operated animals were subjected to the same procedure but instead of 6-OHDA, 2 µL vehicle (0.9 percent saline containing 0.1 percent w/v ascorbic acid) was injected into the SNpc. Due to the restrictions of the ethics committee, we did not have a non-lesioned sham group. In the literature, generally, investigators did not observe significant differences between lesioned and non-lesioned groups (10). The needle was left in place for an additional 5 minutes before retraction. Then, the surgical area was sutured. All operations were performed under aseptic conditions.

Treatment of L-DOPA, benserazide, and VPA acid in rats

All rats were intraperitoneally (IP) injected either with valproic acid, or L-DOPA combined with benserazide hydrochloride or saline for 10 days after the surgical operation. The rats in SL and PL groups were treated with L-DOPA (10 mg/kg per day) combined with (2 mg/kg per day) to inhibit peripheral decarboxylation of L-DOPA. Rats in S and PD groups were IP injected with saline. In SV and PV groups the rats received IP injections of valproic acid (300 mg/kg per day). In the PVL group, the rats received intraperitoneal injections of valproic acid (300 mg/kg per day) and L-DOPA (10 mg/kg per day) combined with benserazide hydrochloride (2 mg/kg per day) 14. All of the drugs were dissolved in saline (11).

The sequence of operation, apomorphine test, and drug treatments are explained (Figure 1). The apomorphine test was carried out twice after the opera-

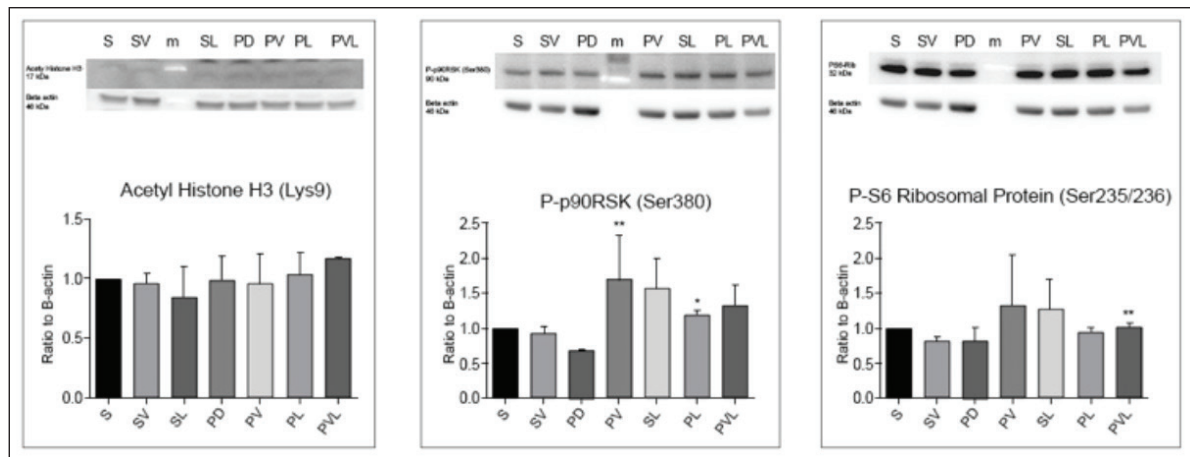


Figure 3. Western blot analysis for 17 kDa band of Acetyl-Histone H3 (Lys9), 42 kDa band of Phospho-p90RSK Ser380) and 90 kDa band of Phospho-S6 Ribosomal Protein (Ser235/236) in striatal tissue. β -actin (42 kDa) was used as an internal control. Sham operated (S), Sham operated and VPA treated (SV), Sham operated and L-DOPA treated (SL), 6-OHDA injected into the substantia nigra (PD), 6-OHDA injected into the substantia nigra and VPA treated (PV), 6-OHDA injected into the substantia nigra and L-DOPA treated (PL), 6-OHDA injected into the substantia nigra and VPA and L-DOPA

tion. Unilateral injection of 6-OHDA leads to asymmetric circling motor behavior after the administration of dopaminergic drugs such as apomorphine, due to physiologic imbalance between the lesioned and non-lesioned sites. This circling behavior gives reliable information on the degree of the lesion in SNpc (12).

Apomorphine induced rotation

Ten days after 6-OHDA or saline injection to the SNpc, all rats were evaluated for apomorphine induced rotations. All animals were subcutaneously (SC) injected with 0.5 mg/kg apomorphine and were immediately placed in a plastic cylinder of 20 cm diameter with a height of 28 cm. The rotational behavior was monitored for 30 minutes. All observations were made between 9 a.m. and 12 p.m. It has been shown that more than 5 contralateral rotations account for approximately 90 % dopamine loss in the striatum (13). As such only the rats showing pronounced rotational behavior (more than 5 contralateral turns/min) were selected for the study.

Tyrosine Hydroxylase immunohistochemistry processing

Tyrosine hydroxylase is the rate-limiting enzyme in the biosynthesis of dopamine; it catalyzes the conversion of L-tyrosine to L-DOPA, so it is a selective and specific indicator of dopaminergic neurons in SNpc in PD.

After the last measurement, animals were immobilized and anesthetized by an experienced animal technician and were decapitated in the guillotine and their brains were removed. The brains were rapidly frozen on dry ice and stored at -80°C until used. The striata of the brains were used for the biochemical analysis of oxidative stress and Western blot experiments.

The brains of the animals were embedded in a mounting medium (Tissue-Tek O.C.T. Compound, Sakura, Finetek USA,) and cut into 16 μm coronal sections on a cryostat (Leica) at -20°C . Coronal sections were taken through substantia nigra (-4.8 mm posterior to bregma) and placed on poly-L-lysine coated slides. The slides were dried on a slide warmed at 40°C to dehydrate and ensure effective tissue adhesion to the slides. Then, they were stored at -80°C until used.

Prior to the histological staining, the tissue slides were incubated for 20 minutes in the oven (37°C). Then, they were immersed in 10% neutral formaldehyde for 20 minutes and rinsed with 2x phosphate-buffered saline (PBS). Tissue sections were placed in 0.1% sodium citrate and 0.1% Triton X-100 for 4 minutes at 4°C . Endogenous peroxidase activity was halted by incubating the slides in 0.3% H_2O_2 solution for 30 minutes at 21°C . The slides were washed with 1x PBS. Then, they were blocked for nonspecific binding with the Vectastain Universal Quick kit (RTU Vectastain; Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA).

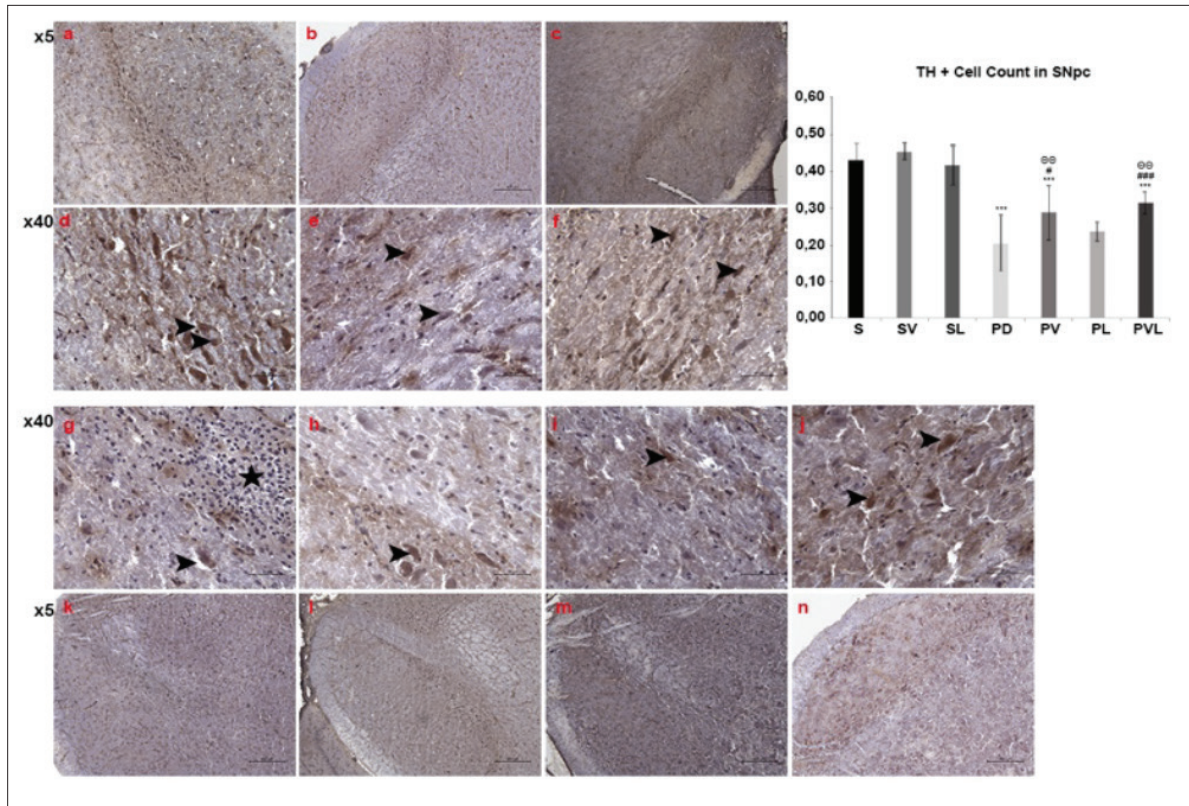


Figure 4. Photomicrographs demonstrate Tyrosine Hydroxylase immunoreactivity in right SNpc. Dopaminergic neurons are demonstrated with arrowhead and lymphocyte infiltration is demonstrated with asterisk. The location of the substantia nigra is evident in x5 magnifications (scale bar: 400 μ m). Dopaminergic neurons are marked at x40 magnifications (scale bar: 50 μ m). Sham operated (a-d), Sham operated and VPA treated (b-e), Sham operated and L-DOPA treated (c-f), 6-OHDA injected into the substantia nigra (g-k), 6-OHDA injected into the substantia nigra and VPA treated (h-l), 6-OHDA injected into the substantia nigra and L-DOPA treated (i-m), 6-OHDA injected into the substantia nigra and VPA and L-DOPA treated (j-n) groups. It is apparent that dopaminergic neurons are clearly seen in the Sham operated, Sham operated and VPA treated, and Sham operated and L-DOPA treated groups, while neurons are decreased in the 6-OHDA injected group.

Tissue samples were incubated in 1:1000 dilution of the primary antibody (code n. AB152, Sigma-Aldrich, Merck, Darmstadt, Germany) overnight at 4°C in a humidified chamber. Then, the slides were rinsed with 1x PBS. Biotinylated secondary antibody (anti-rabbit/mouse/goat IgG) was applied to the sections for 30 minutes in humidified chambers, at room temperature. Streptavidin peroxidase preformed complex solution was applied to the sections for 30 minutes at room temperature in humidified chambers. The slides were washed with 1x PBS. Finally, chromogen diaminobenzidine tetrahydrochloride (TA 125 TD; Thermo Fisher Scientific, Leicestershire, UK) was used for the detection. They were counterstained with Mayer's hematoxylin and dehydrated in alcohol, cleared in xylene and cover slipped in Entellan mounting medium.

In Situ Cell Death Detection [Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL)] Processing

TUNEL assay is a reliable method to measure neuron apoptosis death. In this technique, terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) enzyme adds fluorescein labeled nucleotides to the free 3'-OH DNA ends which are, then, visualized with an anti-fluorescein antibody labeled with Peroxidase (POD) and substrate reaction.

The sections were dried at 37°C for 20 minutes and then were fixed in 4% paraformaldehyde (pH 7.4) solution for 20 minutes at room temperature. Then, the slides were washed twice with 1x PBS (pH 7.4) and were permeabilized in permeabilization buffer (0.1% tri-sodium citrate dihydrate, 0.1% triton X-100 in distilled water) for 4 minutes and washed with PBS. This

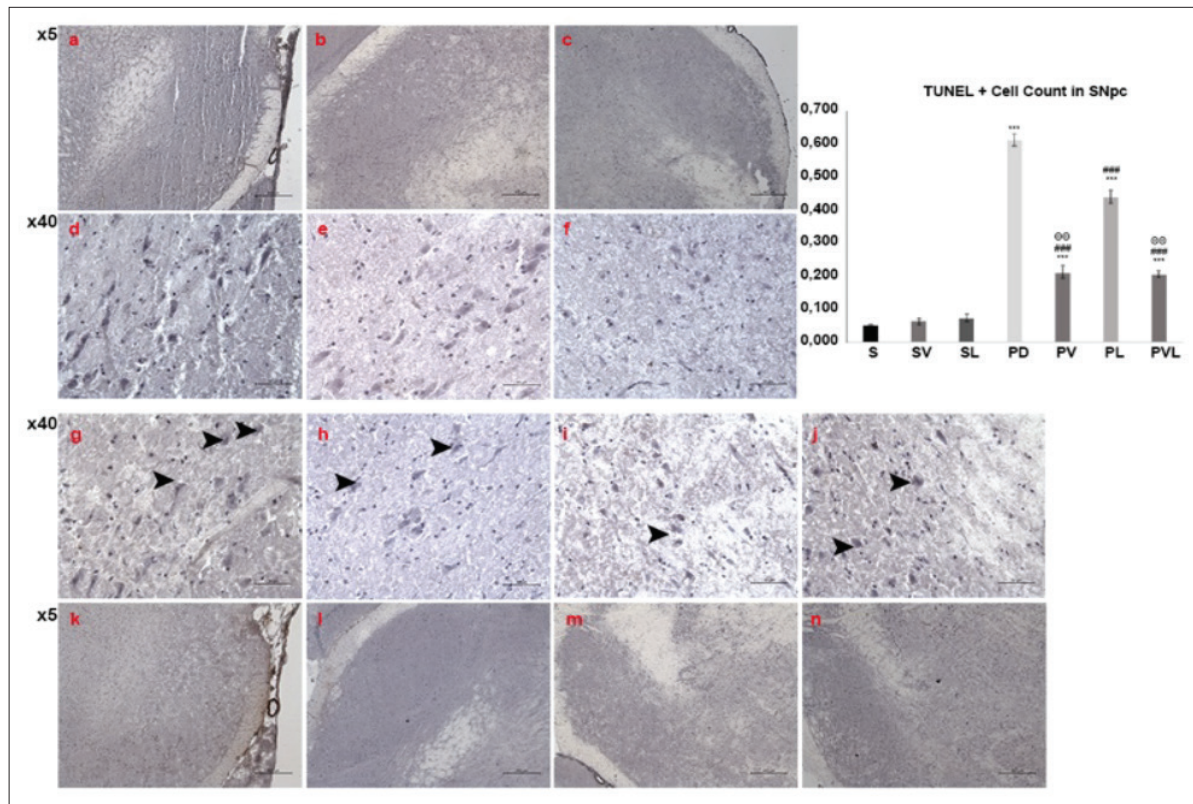


Figure 5. Photomicrographs demonstrate TUNEL staining in right SNpc. The arrowheads indicate nuclear fragmentation in dopaminergic neurons (TUNEL positive neurons). The location of the substantia nigra is evident in x5 magnifications (scale bar: 400 μ m). Apoptotic dopaminergic neurons are marked at x40 magnifications (scale bar: 50 μ m). Dopaminergic neurons are marked at x40 magnifications (scale bar: 50 μ m). Sham operated (a-d), Sham operated and VPA treated (b-e), Sham operated and L-DOPA treated (c-f), 6-OHDA injected into the substantia nigra (g-k), 6-OHDA injected into the substantia nigra and VPA treated (h-l), 6-OHDA injected into the substantia nigra and L-DOPA treated (i-m), 6-OHDA injected into the substantia nigra and VPA and L-DOPA treated (j-n) groups. It is apparent that apoptotic dopaminergic neurons are clearly seen in the 6-OHDA injected and 6-OHDA injected and L-DOPA treated groups, while apoptotic dopaminergic neurons are decreased in the 6-OHDA injected and VPA treated and 6-OHDA injected and VPA and L-DOPA treated groups.

step was repeated twice at 4°C. Slides were blocked with Vectastain Universal Quick kit (RTU Vectastain; Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA). The sections were incubated in a TUNEL reaction mixture (45 μ L label solution was mixed with 5 μ L enzyme solution for one section) in dark, 37°C humidified chambers for 60 minutes. Then, the slides were washed with PBS three times for 5 minutes each. Converter-POD was added to the sections and incubated in dark, 37°C humidified chambers for 30 minutes. Then, the slides were thrice washed with PBS at room temperature. The reaction was visualized by using DAB (1000 μ L DAB substrate buffer was mixed with 50 μ L DAB chromogen) solution as a chromogen. The sections were counterstained with Mayer's hematoxylin and rinsed in tap water. Sections were dehydrated in increasing alcohol

concentrations, cleared in xylene, and coverslipped in Entellan mounting medium (13).

Analysis of Tyrosine Hydroxylase Activity and Apoptotic Neurons

Tyrosine hydroxylase (TH) positive neurons and TUNEL positive neurons were counted in SNpc. Each section was examined via a stereological workstation equipped with a CCD digital camera (Optronics Microfire 1600x1200P, Goleta, CA, USA), computer-assisted motorized stage (Bioprecision, Howtrone, NY, USA), microcator (Heidenhein, Traunreut, Germany), image card (ATI FireGL Advance Micro Device, Camberly, UK) and light microscope (Leica DM 4000B, Wetzlar, Germany). Both right (lesioned side) and left (control side) SNpc of the rat brains were traced and

Table 1: The table shows the sequence of operation, apomorphine test and drug treatments

Group Name	Number of Animal	Treatments
Sham operated (S)	6	0.9 per cent saline containing 0.1 per cent w/v ascorbic acid
Sham operated and VPA treated (SV)	6	Valproic acid (300 mg/kg) IP
Sham operated and L-DOPA treated (SL)	6	Levodopa (10 mg/kg) combined with benserazide hydrochloride (2 mg/kg) I.P.
6-OHDA injected into the substantia nigra (PD)	6	6-hydroxydopamine (8 µg/per rat in 2 µl saline with 0.1 per cent ascorbic acid)
6-OHDA injected into the substantia nigra and VPA treated (PV)	6	Valproic acid (300 mg/kg) IP
6-OHDA injected into the substantia nigra and L-DOPA treated (PL)	6	Levodopa (10 mg/kg) combined with benserazide hydrochloride (2 mg/kg) IP
6-OHDA injected into the substantia nigra and VPA and L-DOPA treated (PVL)	6	Valproic acid (300 mg/kg) and Levedopa (10 mg/kg) combined with benserazide hydrochloride (2 mg/kg) IP

IP: Intraperitoneal, L-DOPA: Levodopa, VPA: Valproic acid, 6-OHDA: 6-hydroxydopamine

neurons were counted with a meander scan. Dopaminergic neurons were clearly distinguished depending on their shape and size.

Tyrosine hydroxylase and apoptotic index were calculated as TH positive neurons/total neurons and apoptotic neurons/total neurons respectively in the total substantia nigra. When analyzing apoptotic cells, shrinkage in the cytoplasm of neurons, fragmentation in their nuclei, and alteration of compact chromatin in the nucleus were examined. Apoptotic neurons have pyknotic nuclei (14).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences statistical analysis program version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive analyses were presented using mean \pm standard deviation for continuous data. Normality distribution assumption was tested by using Shapiro-Wilk's test. Homogeneity of variances assumption was tested using Levene's test. Since the variables were normally distributed and variances were homogenous, ANOVA was used to compare the group means. For the post-hoc analysis, Least Significant Difference (LSD) test was applied for multiple comparisons. A 5% type-I error level was used to infer a statistical significance. In our study, we performed post-hoc power analysis with software G*Power, (Version 3.0.10). Post-hoc power is the retrospective power of an observed effect, based on the sample size and parameters that provide estimates from a given data set.

RESULTS

VPA and VPA L-DOPA combination reduced Apomorphine induced rotation test

Apomorphine induced rotation test was performed in order to control the validity of the model. When the dopaminergic neurons die unilaterally in SNpc, the animals demonstrate a rotational behavior contralateral to the lesioned side. The number of the rotations prompts the severity of the model. Apomorphine-induced rotation test was performed after the operation (dark-colored bars) and at the end of drug treatment (light-colored bar) (Figure 2).

Sham operated groups did not show any rotational behavior. After the operation, all of the 6-OHDA lesioned animals showed similar pronounced rotational behavior compared to the sham operated control animals ($p < 0.001$). After VPA treatment, in PV group the rotational behavior slightly decreased compared to the PD and PL groups (** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ respectively). Similarly, in PVL group rotational behavior significantly decreased compared with PD and PL groups (** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ respectively).

Acetyl Histone H3 (Lys9), Phospho-S6 Ribosomal Protein (Ser235/236) & Phospho-p90RSK Ser380

Histone acetylation level was determined with Western blotting method to investigate whether valproic acid exerts its effects via modulating epigenetic mechanisms. For all of these experiments, the removed stri-

tal tissue of the animals was used and protein isolation was performed. The Acetyl Histone H3 (Lys9) levels in the PVL group were increased but not statistically significant ($p=0,8892$).

When Phospho-S6 Ribosomal Protein (Ser235/236) analyses were evaluated, we observed increased levels in the PL group compared to PD group and in the PV group compared to PD group ($^*p<0.05$ and $^{**}p<0.01$ respectively).

When Phospho-p90RSK (Ser380) analyses were examined, we observed an increase in the PVL group compared to PD group ($p<0.01$) treated (PVL) groups, m is marker. $^{**}p<0.01$ and $^*p<0.05$ vs PD. The data were all expressed as mean \pm standard error of the relative intensity with respect to β -actin (Figure 3).

6-OHDA selectively induced dopaminergic degeneration, VPA and VPA L-DOPA treatment increased Tyrosine Hydroxylase in right SNpc/ Total SNpc Neurons

Coronal sections from all the groups were analyzed for tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons. Immunohistochemistry for tyrosine hydroxylase gives reliable data on the total number of dopaminergic neurons. Photomicrographs demonstrate sections taken from the right SNpc stained with tyrosine hydroxylase (TH) (Figure 4).

The number of TH positive neurons was not different between S, SV, and SL groups. There was a pronounced loss of tyrosine hydroxylase positive neurons in 6-OHDA lesioned right SNpc in PD group as compared to the sham operated groups ($^{***}p<0.001$). VPA treatment significantly increased the number of tyrosine hydroxylase positive neurons in PV group as compared to PD group ($^*p<0.5$). Both VPA treatment and L-DOPA treatment significantly increased the number of tyrosine hydroxylase positive neurons in PVL group as compared to PD and PL groups ($^{***}p<0.001$ and $^{**}p<0.01$). However, the numbers of tyrosine hydroxylase positive neurons were still significantly lower in PV group as compared to S, SV and SL groups ($^{***}p<0.001$). The number of tyrosine hydroxylase positive neurons was not different between PD and PL groups (Figure 4).

6-OHDA selectively increased TUNEL positive neurons, VPA and VPA L-DOPA treatment decreased apoptotic neurons in right SNpc/ Total SNpc Neurons

Coronal sections from all the groups were analyzed for TUNEL positive neurons. TUNEL assay gives reliable data on the number of apoptotic neurons. Photomicrographs demonstrate sections taken from the right SNpc (Figure 5).

The number of TUNEL positive neurons was not different in SNpc of the animals between S, SV, and SL groups. 6-OHDA injected into the SNpc induced apoptosis in PD group as compared to all other groups ($^{***}p<0.001$). Valproic acid treatment significantly attenuated 6-OHDA induced apoptosis in PV and PVL groups as compared to PD group ($^{***}p<0.001$). However, the number of TUNEL positive neurons was still higher in PV group as compared to S and SV groups ($^{***}p<0.001$).

DISCUSSION AND CONCLUSION

In the present experiment, we were not able to observe any changes in histone 3 acetylation. We observed VPA and VPA combined with L-DOPA decreased the apomorphine induced rotations as compared to 6-OHDA lesioned and saline-treated animals. In addition to these results, we observed TH positive dopaminergic neurons and the apoptosis rate was decreased in the VPA treated animal.

Parkinson's disease is one of the most debilitating neurologic diseases. VPA is a well-tolerated, commercially available, and cheap medication. It has a high bioavailability rate in both humans and rodents. In addition to its inhibitory effects on sodium channels, calcium channels, and GABA transaminase, VPA is a histone deacetylase inhibitor as well. Recent studies indicate the neuroprotective effects of histone deacetylase inhibitors in various neurodegenerative disorders (15,16). Valproic acid decreases neuronal death through increasing histone 3 acetylation which increases the transcription of many anti-apoptotic proteins (17). Kidd and Snyder used 400 mg/kg of VPA and decapitated the animals right after the experiment.

They observed that VPA administration promoted histone hyperacetylation in the brain (5). On the other hand, Lei et al. observed improvement in locomotor function after spinal cord injury in rodents after administering a smaller dose of 300 mg/kg VPA twice daily and, also, decapitated the animals right after the experiment (17). Based on their finding, we decided to administer the same amount and dosing of VPA. However, we were not able to observe any changes in histone 3 acetylation in the present experiment. This can be due to the timing of the animal decapitation.

PD pathogenesis involves dopaminergic neuronal death. Although, VPA has been shown to decrease L-DOPA dyskinesia it has been blamed as a cause of PD by researchers (18). However, in a comprehensive review, Mahmoud et al. could not establish a relationship with either the dosage of VPA or its plasma level (19). Nonetheless, due to the use of neuroleptics in the elderly safe conclusions regarding VPA parkinsonism could not be extracted.

6-OHDA leads to the degeneration of dopaminergic neurons (20). 6-OHDA targets dopamine neurons via its specific affinity to DA transporters on dopaminergic neurons and its use in rats closely mimics PD. Once in the dopamine neurons, it increases the amount of reactive oxygen species while decreasing the activities of the antioxidant systems, leading to dopaminergic neuronal death. It also interferes with the mitochondrial respiratory chain which further increases the reactive oxygen species (15). Because 6-OHDA cannot cross the blood-brain barrier, it should be injected into SNpc, the medial forebrain bundle, or the striatum. In this study, 6-OHDA was injected into the right SNpc to induce rapid degeneration of the neurons, while the left non-lesioned side served as an internal control. The advantage of 6-OHDA in PD model over other methods is that, the validity of the method can be assessed while the animals are alive by the SC administration of apomorphine or other dopaminergic stimulants (12,16). In the present experiment, VPA and VPA combined with L-DOPA decreased the apomorphine induced rotations as compared to 6-OHDA lesioned and saline treated animals. These results might indicate that VPA diminishes the turning behavior by inhibiting neuronal loss.

In the present study, our models showed a clinical picture resembling subacute PD (ranging from days to weeks after the emergence of the symptoms), thus simulating more realistic conditions. Our results suggest that the given dose of VPA and the time window used, provided protection from toxic insults, while L-DOPA solely did not change the number of live dopaminergic neurons.

In the present experiment, TH expression and TUNEL assay were performed to morphologically examine tissues and define the number of live neurons. Inflammatory agents are known to be released from activated astrocytes and microglia (21). In this study, we observed once more the anti-apoptotic effects of VPA, since the apoptosis rate was decreased in the VPA treated animals. The previous study conducted in our laboratory has shown the antioxidant potential of VPA by antagonizing all the effects caused by 6-OHDA on Malondialdehyde (MDA), Superoxide Dismutase (SOD), Glutathione (GSH), and Glutathione S-transferase (GST) in the rat (22).

To understand the molecular mechanisms of VPA in detail, the phosphorylation level of p90RSK and ribosomal S6 protein was investigated. p90RSK is implicated in cell survival and proliferation processes by activating cell survival substrates that include transcription factor c-Fos, the cAMP response element-binding protein (CREB) (23). It is regulated under the MAPK pathway. p90RSK also halts apoptotic mechanisms by inhibiting proapoptotic protein BAD. It has been demonstrated that, while ribosomal S6 kinase phosphorylates ribosomal S6 protein at all sites, p90RSK phosphorylates ribosomal S6 protein at Ser 235/236 (8). Therefore, in the current study, an antibody specific to these phosphorylation sites was selected. L-DOPA combined with VPA showed a statistically significant increase of the S6 Ribosomal protein (Ser235/236) in PD animals. Given L-DOPA or VPA individually also caused a similar effect but it was not statistically significant ($p=0,889$). So both drugs seem effective in assisting neuronal survival. The combination of L-DOPA and VPA caused similar results on the Phospho-p90RSK (Ser380) levels. Further research is needed to explore the molecular mechanisms of VPA in attenuating PD.

In conclusion, we have demonstrated that VPA protected neurons by increasing TH positive dopaminergic neurons and decreasing apoptotic neurons in a rat model of PD induced by 6-OHDA. This might suggest that VPA can be an adjunct to L-DOPA in the treatment of PD since L-DOPA improves the motor symptoms while further loss of dopaminergic neurons might be inhibited by VPA.

Acknowledgement

We would like to thank Dr. Aikaterini Panteli and Architect Ezgi Güven for their valuable support in the study.

Conflict-of-interest and financial disclosure

The author declares that she has no conflict of interest to disclose. The author also declares that she did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

- de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525-35.
- Huh E, Choi JG, Sim Y, Oh MS. An Integrative Approach to Treat Parkinson's Disease: Ukgansan Complements L-Dopa by Ameliorating Dopaminergic Neuronal Damage and L-Dopa-Induced Dyskinesia in Mice. *Front Aging Neurosci.* 2019;10:431.
- Hinz M, Stein A, Cole T. Parkinson's disease: carbidopa, nausea, and dyskinesia [retracted in: *Clin Pharmacol.* 2021 Mar 03;13:43]. *Clin Pharmacol.* 2014;6:189-94.
- Iwaki H, Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, Yabe H, Kubo M, et al. Pharmacokinetics of levodopa/benserazide versus levodopa/carbidopa in healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *Neurol Clin Neurosci.* 2015;3(2):68-73.
- Kidd SK, Schneider JS. Protective effects of valproic acid on the nigrostriatal dopamine system in a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2011;194:189-94.
- Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature.* 2007;447(7143):407-12.
- Sharma S, Taliyan R. Targeting histone deacetylases: a novel approach in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2015;2015:303294.
- Roux PP, Shahbazian D, Vu H, Holz MK, Cohen MS, Taunton J, et al. RAS/ERK signaling promotes site-specific ribosomal protein S6 phosphorylation via RSK and stimulates cap-dependent translation. *J Biol Chem.* 2007;282(19):14056-64.
- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 4th ed. San Diego, CA: Academic Press; 1998.
- Huh E, Choi JG, Sim Y, Oh MS. An Integrative Approach to Treat Parkinson's Disease: Ukgansan Complements L-Dopa by Ameliorating Dopaminergic Neuronal Damage and L-Dopa-Induced Dyskinesia in Mice. *Front Aging Neurosci.* 2019;10:431.
- Tayarani-Binazir KA, Jackson MJ, Strang I, Jairaj M, Rose S, Jenner P. Benserazide dosing regimen affects the response to L-3,4-dihydroxyphenylalanine in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat. *Behav Pharmacol.* 2012;23(2):126-33.
- Ungerstedt U. 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol.* 1968;5(1):107-10.
- Kohen MC, Tatlipinar S, Cumbul A, Uslu Ü. The effects of bevacizumab treatment in a rat model of retinal ischemia and perfusion injury. *Mol Vis.* 2018;24:239-50.
- Jackson-Lewis V, Blesa J, Przedborski S. Animal models of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 Suppl 1:S183-5.
- Glinka Y, Tipton KF, Youdim MB. Nature of inhibition of mitochondrial respiratory complex I by 6-Hydroxydopamine. *J Neurochem.* 1996;66(5):2004-10.
- Björklund A, Dunnett SB. The Amphetamine Induced Rotation Test: A Re-Assessment of Its Use as a Tool to Monitor Motor Impairment and Functional Recovery in Rodent Models of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(1):17-29.
- Lv L, Sun Y, Han X, Xu CC, Tang YP, Dong Q. Valproic acid improves outcome after rodent spinal cord injury: potential roles of histone deacetylase inhibition. *Brain Res.* 2011;1396:60-8.
- Sriram A, Ward HE, Hassan A, et al. Valproate as a treatment for dopamine dysregulation syndrome (DDS) in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2013;260(2):521-7.
- Mahmoud F, Tampi RR. Valproic acid-induced parkinsonism in the elderly: a comprehensive review of the literature. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9(6):405-12.
- Palese F, Pontis S, Realini N, Piomelli D. A protective role for N-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D in 6-OHDA-induced neurodegeneration. *Sci Rep.* 2019;9(1):15927.
- Cebrián C, Sulzer D. Neuroinflammation as a potential mechanism underlying parkinsons disease. In: Verstrecken P, editor. *Parkinson's Disease.* Elsevier; 2017. p. 245-79.
- Dagdelen M, Cumbul A, Uslu Ü, Genç E. Apoptosis in a 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease: impact of valproic acid. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24 Suppl 2:241.
- Ballif BA, Blenis J. x. Cell growth & differentiation: the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research. 2001;12(8):397-408.

Hepatit C'ye bağlı siroz hastalarında hepatosellüler karsinom gelişiminde öngördürücü faktörlerin retrospektif analizi



Retrospective analysis of predictive factors for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C-induced cirrhosis

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı kronik hepatit C'ye bağlı siroz hastalarında, hepatosellüler karsinom (HSK) gelişimini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesidir.

Yöntemler: Ocak 2010-Ocak 2020 yılları arasında T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları polikliniklerinde hepatit C virüsüne (HCV) bağlı karaciğer sirozu nedeniyle takip edilen 18 yaş üstü 119 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar HSK'nin eşlik ettiği siroz ve HSK'ye eşlik etmeyen (non-HSK) siroz olguları olarak iki gruba ayrıldı. Biyokimyasal parametreler, demografik karakteristikler, MELD (Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli) ve CHILD (Child-Pugh) skorları ve metabolik parametreler (vücut kitle indeksi [VKİ], metabolik sendrom) her iki grup için değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 48'i HSK ve 71'i ise non-HSK siroz idi. Hastaların yaş ortalaması 55,9±7,7 ve 68'i erkek, 51'i kadındı. HSK ile non-HSK grupları karşılaştırıldığında ortalama yaş, erkek cinsiyet ve metabolik sendrom varlığı, HSK grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı. MELD ve CHILD skorları, Uluslararası Düzeltme Oranı (International Normalized Ratio: INR) değeri, total bilirubin, kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen: BUN) değerleri HSK grubunda daha düşük ve hemoglobin, hematokrit, Alanin Aminotransferaz (ALT), Gama Glutamil Transferaz (GGT) ve albumin değerleri HSK grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı. Komplikasyon gelişimi yönünden karşılaştırıldığında hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit, asit gelişimi HSK grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. ALT, artmış albümin düzeyi ve metabolik sendrom varlığının HSK oluşumunu öngördürebilecek bağımsız risk faktörü olduğu görüldü.

Sonuç: ALT, artmış albümin düzeyi, metabolik sendrom varlığı HCV bağlı siroz hastalarında HSK gelişimi için önemli birer belirteç olabilirler.

Anahtar Sözcükler: hepatit C; hepatosellüler karsinom; karaciğer sirozu

Abstract

Aim: This study aimed to investigate the factors affecting the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with chronic hepatitis C-induced cirrhosis

Methods: Totally 119 patients of >18 years of age, who were followed up with the diagnosis of chronic hepatitis C-induced cirrhosis in the gastroenterology and internal medicine outpatient clinics of T.C. Demiroğlu Bilim University between January 2010 and January 2019, were included in this study. The patients were divided into two groups: HCC cirrhosis and non-HCC cirrhosis groups. Biochemical parameters, demographic characteristics, MELD (Model for End-stage Liver Disease) and CHILD (Child-Pugh) scores, and metabolic parameters (body mass index; BMI, metabolic syndrome) were evaluated for both groups.

Results: Forty-eight patients in this study were assigned to the HCC group, whereas 71 patients were assigned to the non-HCC cirrhosis group. The mean age was 55.9±7.7 years and 68 were male and 51 were female in the study when HCC and non-HCC groups were compared, mean age, male gender, and presence of metabolic syndrome were significantly higher in the HCC group. In the HCC group; MELD, CHILD scores, International Normalized Ratio (INR), total bilirubin, blood urea nitrogen (BUN) values were lower and hemoglobin, hematocrit, Alanine Aminotransferase (ALT), Gama Glutamil Transferase (GGT) and albumin values were found to be significantly higher. The development of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatic encephalopathy was found lower in the HCC group. ALT, increased albumin level, and the presence of metabolic syndrome was found to be independent risk factors that could predict the formation of HCC.

Conclusion: ALT, increased albumin levels, and the presence of metabolic syndrome may be important markers for the development of HCC in hepatitis C virus-related cirrhosis patients.

Keywords: hepatitis C; hepatocellular carcinoma; liver cirrhosis

Fatih Türker¹, Betül Çavuşoğlu Türker², Tolga Şahin³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Taksim Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği

³ T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş/Received : 31.01.2022

Kabul/Accepted: 28.03.2022

DOI: 10.21673/adoluklin.1066158

Yazışma yazarı/Corresponding author

Fatih Türker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Aksaray, İstanbul

E-posta: fatihturker1985@hotmail.com

ORCID

Fatih Türker: 0000-0002-8281-0319

Betül Ç. Türker: 0000-0002-8041-1904

Tolga Şahin: 0000-0003-1569-4941

GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HSK) karaciğerin en sık rastlanan primer tümörü olup dünyada en sık saptanan kanserler arasında yer alır ve aynı zamanda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında da ilk sıralardadır (1,2). Etiyolojisi ve insidansı coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (3). HSK etiyojisinde virüsler (Hepatit B ve Hepatit C), alkol, obezite, sigara ve aflotoksin gibi birçok etken yer almaktadır (4,5). HSK'nın karaciğer sirozunda sirozu olmayan hastalara göre görülme oranı önemli oranda artmıştır. Sirotik hastalarda HSK'nın yıllık insidansı %1-6 olarak gözlenmiştir (6). Sirozlu hastalarda yapılan çalışmalarda ileri yaş, obezite, Alfa Feto Protein (AFP) düzeyleri, eşlik eden komplikasyon varlığı HSK gelişiminde belirleyici etkenler olarak gözlenmiştir (7).

Hepatit C virüsü (HCV) dünya çapında HSK ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (8). HCV vakalarının sıklığında, tüm dünyada özellikle endüstrileşmiş toplumlarda ve buna bağlı olarak ülkemizde artış görülmektedir (9,10). HCV enfeksiyonlarının %25'inde akut hepatit gelişir. Enfekte kişilerin yaklaşık %70'i kronik HCV hastalığı geliştirir. Kronikleşmiş hastaların %25'inde siroz oluşur ve bu vakaların önemli bir kısmında HSK gelişir. Ülkemizde HCV'ye bağlı siroz hastalarında HSK gelişiminde öngördürücü faktörlerle ilgili araştırmalar kısıtlıdır. Bu nedenle bu çalışmada HCV'ye bağlı siroz hastalarında HSK gelişimini etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışma, T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Hastanesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları polikliniklerinde Ocak 2010 ile Ocak 2020 arasında HCV'ye bağlı karaciğer siroz tanılı hastalardan elde edilen veriler kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya HCV'ye bağlı karaciğer sirozu nedeniyle takip edilen 18 yaş üstü 119 hasta dâhil edildi. Çalışma İyi Klinik Uygulama ilkelerine ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay no: 126-2021, tarih: 01.11.2021). Toplanan veriler elektronik tıbbi kayıtlarından elde edildi ve demografik özellik-

leri, özgeçmişleri ve laboratuvar muayene sonuçlarını içermektedir. HCV ile ilişkili siroz tanısı serolojik doğrulama ve diğer sirotik etiyolojilerin dışlanması ile konuldu. HCV teşhisinde görüntüleme yöntemleri, biyobelirteçler (AFP gibi) ve biyopsi kullanıldı. 18 yaş altı vakalar, aktif enfeksiyon varlığı, Hepatit B virüsü (HBV) ve HCV koenfeksiyonu, alkol kullanımı ve HCV etiyojisi dışında kronik karaciğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların verileri anonim olarak değerlendirildi. Hastalar HSK olan ve olmayan (non-HSK) HCV ilişkili siroz olguları olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grup sirozun klinik, laboratuvar bulguları ve komplikasyonları açısından karşılaştırıldı.

Laboratuvar Ölçümleri

Kan örnekleri ilk poliklinik başvurusunda standart siroz tedavisi uygulanan hastalardan 12 saatlik açlığın ardından sabah 08:00 ile 09:00 saatleri arasında alındı ve analiz edildi. Laboratuvarında hemoglobin, hematokrit, total kolesterol, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alkalen Fosfat (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT), total bilirubin, Uluslararası Düzeltme Oranı (International Normalized Ratio: INR) değeri, albümin, kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen: BUN) ve kreatinin analizleri yapıldı. Biyokimyasal parametreler, demografik karakteristikler, MELD (Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli) ve CHILD (Child-Pugh) skorları ve metabolik parametreler (vücut kitle indeksi [VKİ], metabolik sendrom) her iki grup için değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz olarak sayısal veriler ortalama-standart sapma olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler, Student-t testi ile elde edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplandı. Kategorik veriler Ki-kare kullanılarak hesaplandı. Bağımsız risk faktörü için lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences package program version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı ve güven aralığı (Confidence interval: CI) %95, CI %95 ve p<0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Hepatoselüler Karsinom (HSK) grubu ile non-HSK grubunun klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	HSK (n=48)	Non-HSK (n=71)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	58.0±7.5	54.4±7.5	0.011
VKİ (kg/m ²)	27.3±4.0	28.1±5.2	0.367
Erkek	34 (70,8%)	34 (47,9%)	0.013
Kadın	14 (29,2%)	37 (52,1%)	
Metabolik sendrom	22 (45,8%)	19 (26,8 %)	0.032
Total kolesterol (mg/dL)	132,1±38,4	117,8±49,8	0,107
MELD	12,7±4,8	17,1±4,7	<0,001
CHILD	7,1±1,9	9,5±1,9	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	12,8±2,2	11,0±2,0	<0,001
Hematokrit (%)	36,9±5,8	32,0±5,4	<0,001
INR	1,37±0,26	1,76±0,47	<0,001
AST (U/L)	93,6±53,1	78,6±56,5	0,061
ALT (U/L)	70,8±43,2	48,3±35,2	0,002
ALP (U/L)	133,4±67,0	131,5±86,0	0,910
GGT (U/L)	113,7±96,7	60,2±54,4	0,001
Albumin (g/dL)	3,37±0,50	2,85±0,60	<0,001
Total bilirubin (mg/dL)	3,09±4,82	4,25±3,48	0,001
BUN (mg/dL)	17,0±7,9	25,2±21,4	0,037
Kreatinin (mg/dL)	0,83±0,30	1,04±0,93	0,404

ALP: Alkalen Fosfataz, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST; Aspartat Aminotransferaz, BUN: kan üre nitrojen, CHILD; Child-Pugh skoru, GGT: Gama Glutamil Transferaz, INR; Uluslararası Düzeltme Oranı, MELD; Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli, VKİ: vücut kitle indeksi, *p*<0,05; istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. Hepatoselüler Karsinom (HSK) grubu ile non-HSK hastalarının siroz komplikasyonları açısından değerlendirilmesi

	HSK (n=48)	Non-HSK (n=71)	<i>p</i>
Asit	21 (43,8%)	64 (94,1%)	<0,001
Özefagus varis kanaması	11 (22,9%)	20 (32,3%)	0,280
Hepatik ensefalopati	5 (10,4%)	37 (56,1%)	<0,001
Spontan bakteriyel peritonit	0 (0,0%)	9 (17,3%)	0,009
Portal ven trombozu	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1,000

HSK: hepatoselüler karsinom, non-HSK: non-hepatoselüler karsinom, *p*<0,05; istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3. Hepatoselüler Karsinom (HSK) gelişimi için bağımsız risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	OR	%95 CI	<i>p</i>
Yaş (yıl)	1.068	0.975	0.157
Metabolik sendrom	4.130	1.018	0.047
ALT (U/L)	1.018	0.996	0.019
Albumin (g/dL)	3.578	1.159	0,027
Hematokrit (%)	1.088	0.963	0.173

ALT, alanin aminotransferaz, CI: Güven aralığı (Confidence Interval), OR: Odds oranı (Odds Ratio), *p*<0,05; istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 48'i HSK ve 71'i ise non-HSK siroz idi. Hastaların yaş ortalaması 55,9±7,7 ve 68'i erkek, 51'i kadındı. HSK ile non-HSK grupları karşılaştırıldığında yaş yüksekliği, erkek cinsiyet ve metabolik sendrom varlığı, HSK grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı. MELD, CHILD skorları, INR değeri, total bilirubin, BUN değerleri HSK grubunda daha düşük izlendi. Hemogloblin, hematokrit, ALT, GGT, albümin değerleri HSK grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 1). Komplikasyon gelişimi yönünden karşılaştırıldığında hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit, asit gelişimi HSK grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (Tablo 2).

HSK oluşumunu öngörebilecek bağımsız risk faktörleri incelendiğinde ALT, artmış albümin düzeyi ve metabolik sendrom varlığı istatistiksel olarak bağımsız risk faktörü olduğu görüldü (Tablo 3).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda HSK olan grupta yaş, erkek cinsiyet, metabolik sendrom varlığı, hemogloblin, hematokrit, ALT, GGT, albümin değerleri daha yüksek saptanırken, ALT, artmış albümin düzeyi ve metabolik sendrom varlığı HSK için öngörücü bağımsız risk faktörü oldukları saptandı. Bu çalışma HCV'ye bağlı siroz hastalarında HSK ile öngördürücü faktörlerin ortaya konması ve literatüre katkıları açısından değerli bir çalışmadır.

HSK'nın etiyojisine bakıldığında viral enfeksiyonların (HBV, HCV) suçlandığı bilinmektedir (11). Akut HCV enfeksiyonu çoğu durumda asemptomatiktir ancak yetişkinlerin çoğunda kronik enfeksiyon gelişir (%55-85). 20 yıl içinde HCV hastalarının yaklaşık %10-20'sinde siroz geliştiği bilinmekte ve bu süreçte de yıllık %1-5'lik bir HSK gelişme riski ortaya çıkmaktadır. Yapılan araştırmalarda ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite, sigara, alkol ve siroz gibi birçok etken HSK için öngördürücü faktörler olarak bulunmasına rağmen, HCV'li siroz hastalarında HSK ile ilişkili faktörler üzerine çalışmalar devam etmektedir (12,14). HCV enfeksiyonunun, sirozlu kişilerde en yüksek HSK insidansının görülmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (7). Yapılan çalışmalarda HCV ilişkili karaciğer sirozu

ve buna bağlı gelişen HSK olgularının ileri yaş, erkek cinsiyet ve artmış metabolik sendrom sıklığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (15).

İleri yaşın artmış malignite ile ilişkisi nettir. Erkek cinsiyette artmış HSK gelişimi ise androjen reseptörlerine artmış afinite, viral yük, demir yükü ve alkol kullanımının erkeklerde daha yaygın olmasına bağlı olabilir (16). HCV hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve yağlı karaciğer görülme ve buna bağlı kronik karaciğer hastalığı gelişme ihtimali artmıştır (17). Bu hadise HCV'ye bağlı siroz hastalarındaki artmış HSK insidansını açıklayabilir. ALT, karaciğer spesifiktir ve hepatosit hasarı durumlarında, karaciğer yağlanmalarında kan seviyesi yükselir (18). Yine bazı çalışmalarda viral yük ile ALT düzeyleri ilişkili saptanmıştır. Artmış viral yük, hepatosit hasarı gibi durumların ilerleyen süreçte HSK'ya yol açtığı bilinmektedir. Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında çalışmamızda bu verileri destekler şekilde artmış ALT düzeylerinin HSK gelişimi için prediktif bir değer olarak görüldü. Düşük albümin seviyelerine sahip HSK hastalarının artmış tümör çapları, daha yüksek komplikasyon prevalansı ve artmış AFP seviyelerine sahip olduğu bilinmektedir (19). Çalışmamızda HSK gelişmiş hasta grubunda daha az komplikasyon gelişmiş ve daha düşük MELD ve CHILD skorları vardı. Bu hasta grubunda güncel çalışmaların aksine artmış albümin düzeylerinin HSK gelişimde öngördürücü parametre olarak saptanmış olması bu nedenlere bağlı olabileceği gibi retrospektif bir çalışma olması, tek merkezli olması, olgu çeşitliliğinin azlığı ve çalışmadaki hasta gruplarının tek etnik kökenden gelen hastalardan oluşturulması gibi nedenlere bağlı olabilir. HSK ile ilişkili sirozlu hastalarda prognoz ile tümör evresi arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Mevcut olgu grubunda artmış görüntüleme olanakları nedeniyle HSK tanısının erken konması, artmış mortalite nedeniyle çalışmaya alınan olguların daha iyi biyokimyasal parametrelere sahip olması ve bunlara bağlı olarak da erken evre HSK vakaları olabileceği de diğer nedenler olarak sıralanabilir. Bu konu ile ilgili daha kapsamlı ve etkin araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda HCV'ye bağlı siroz hastalarında HSK gelişimini öngördürücü faktörler olarak ALT, artmış albümin düzeyi, metabolik sendrom varlığı bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Bütün bu değer-

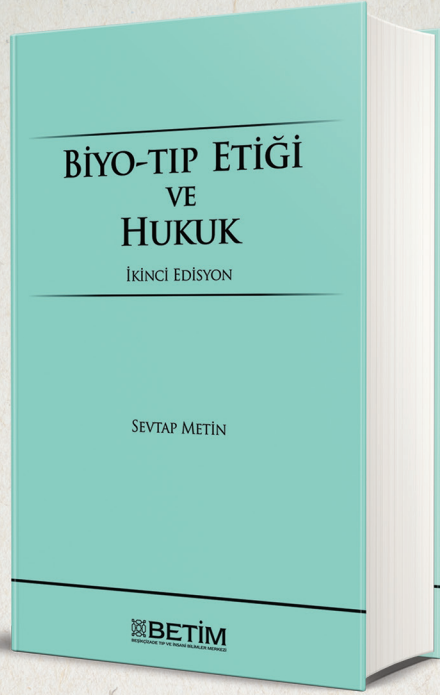
lendirmeler göz önüne alındığında ALT ve metabolik sendrom varlığı HCV'ye bağlı siroz hastalarında HSK gelişimi için önemli birer belirteç olabilirler.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108
2. Chang UK, Kim MS, Han CJ, Lee DH. Clinical result of stereotactic radiosurgery for spinal metastasis from hepatocellular carcinoma: comparison with conventional radiation therapy. *J Neurooncol.* 2014;119(1):141-8.
3. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer.* 1999;83(6):870-3.
4. Khudolei VV, Balanski RM. Tobacco smoking as a cancer risk factor. *Vopr Onkol.* 1989;35(11):1283-90.
5. Yeo Y, Gwack J, Kang S, Koo B, Jung SJ, Dhamala P et al. Viral hepatitis and liver cancer in Korea: an epidemiological perspective. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(11):6227-31.
6. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1998;27(1):273-8.
7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5):35-50.
8. Pawlotsky JM. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Trends Microbiol.* 2004;12(2):96-102.
9. Borzio M, Colloredo G, Pioltelli P, Quagliuolo M. Epidemiology and outcome of hepatocellular carcinoma in Lombardy. *Dig Liver Dis.* 2007;39(11):1011-7.
10. Thomas MB, Zhu AX. Hepatocellular carcinoma: the need for progress. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2892-9.
11. Gurtsevitch VE. Human oncogenic viruses: hepatitis B and hepatitis C viruses and their role in hepatocarcinogenesis. *Biochemistry.* 2008;73(5):504-13.
12. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1991;325(10):675-80.
13. Szalay F. A hepatitis C-vírus-fertőzés és hepatocarcinogenesis [Hepatitis C virus infection and hepatocarcinogenesis]. *Orv Hetil.* 2010;151(38):1524-9.
14. Murugavel KG, Mathews S, Jayanthi V, Shankar EM, Hari R, Surendran R, et al. Alpha-fetoprotein as a tumor marker in hepatocellular carcinoma: investigations in south Indian subjects with hepatotropic virus and aflatoxin etiologies. *Int J Infect Dis.* 2008;12(6):71-6
15. Arhan M, Akdoğan M, İbiş M, Kılıç ZMY, Kaçar S, Tunç B, Şaşmaz N. Tek merkeze ait hepatosellüler karsinom verileri; retrospektif çalışma. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2009;8(1):18-23.
16. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001;5(1):87-107.
17. Chaudhari R, Fouda S, Sainu A, Pappachan JM. Metabolic complications of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2021;27(13):1267-82.
18. Mahl TC. Approach to the patient with abnormal liver tests. *Lippincott's Prim Care Pract.* 1998;2(4):379-89.
19. Carr BI, Guerra V. Serum albumin levels in relation to tumor parameters in hepatocellular carcinoma patients. *Int J Biol Markers.* 2017;32(4):391-6.



BİYO-TIP ETİĞİ VE HUKUK

SEVTAP METİN

Bıyo-tıp etiği, muhtaç olanlara gerektiği şekilde yardım etme biçimindeki genel ahlaki yükümlü, doktorun faaliyetinde somutlaştırılması olarak görüldü. Bu durumda yardıma gereksinim duyanlar hastalardır ve onlara yapılması gereken yardım esas olarak tıbbidir. Yine de hekimlik etkinliği sadece teknik gerekleri yerine getirmekle yetinemez; öyle ki eğer ahlak boyutu eksikse hekim tıbbi uygulayan bir teknisyen olmaktan öteye geçemeyecektir. Ancak bunun da ötesinde, içinde yaşadığımız 21. yüzyıla dair nitelendirmelerden biri de biyoteknoloji yüzyılı olacağı öngörüsüdür. Bir kısmı şu an için pratiğe geçirilemese de tasavvur ötesi olmayan birçok biyoteknolojik atılım ve bunun insan hayatı ve sağlığına etkisi, görmezden gelinemeyecek aşamaya gelmiştir. İşte bu dönemde tıbbi işlemlerin sadece ahlaki tarafına vakıf olmanın da ötesine geçilerek felsefi bir tartışma ve yaklaşıma her zamankinden daha fazla ihtiyaç vardır.

Türkiye'nin ilk ve tek tıp ve insani bilimler merkezi Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM tarafından yayımlanan bu önemli eser tıbbın felsefi yönü ile de ilgilenen okurlar için vazgeçilemez bir başvuru kaynağı olacaktır.

BETİM KİTAPLIğI

Relationships between guilt and forgiveness in university students

Üniversite öğrencilerinde suçluluk ve affetme arasındaki ilişkiler



Abstract

Aim: Guilt is defined as a self-conscious emotion generated from negative attributions of own behaviors. It is observed that people with guilt are less forgiving. There are different types of forgiveness. Guilt is expected to have a stronger effect on self-forgiveness than forgiving others and situations. This study aimed to investigate the relationships between guilt and different types of forgiveness in a group of university students.

Methods: This research is in the correlational survey model. Research data was collected from 604 university students from Turkey in 2018. After confirming that the assumptions were adequately met, the relationships were examined through Pearson correlations and path (linear regression) analyses.

Results: All variables were significantly correlated at the 0.01 statistical significance level. It was seen that the feeling of guilt predicted forgiveness and all sub-dimensions of forgiveness at a statistically significant level ($p < 0.01$) but in the opposite direction. Thus, guilt strongly and adversely predicts forgiveness.

Conclusion: Forgiveness is an important protective factor in increasing psychological resilience. Guilt stands out as an important risk factor for forgiveness. The most striking finding is that self-forgiveness is lower in individuals with a high sense of guilt. For this reason; as people's sense of guilt decreases, it will be easier for them to forgive themselves. It is recommended that people who have difficulty in forgiving express their feelings of guilt as their other emotions in psychotherapy and psychological counseling sessions to help them relax and support their emotion regulation skills.

Keywords: emotion; emotion regulation; forgiveness; guilt; psychological resilience

Öz

Amaç: Suçluluk, kişilerin kendi davranışlarına olumsuz atıflarından kaynaklanan bir öz-bilinç duygusu olarak tanımlanır. Suçluluk duygusuna sahip kişilerin daha az affediciler oldukları gözlenmektedir. Affetmenin farklı türleri vardır. Suçluluğun kendini affetme durumu üzerinde, başkalarını ve durumları affetme durumundan daha güçlü bir etkiye sahip olması beklenmektedir. Bu çalışmada bir grup üniversite öğrencisinde suçluluk duygusu ve affetme türleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Araştırma ilişkisel tarama modelindedir. Araştırma verileri 2018 yılında Türkiye'de öğrenim gören 604 üniversite öğrencisinden toplanmıştır. Analiz varsayımlarının sağlandığı doğrulandıktan sonra, suçluluk ile affetme türleri arasındaki ilişkiler, Pearson korelasyonları ve yol (doğrusal regresyon) analizleri aracılığıyla incelenmiştir.

Bulgular: Tüm araştırma değişkenleri arasında .01 düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Yol analizleri sonucunda suçluluk duygusunun affetmeyi ve affetmenin tüm alt boyutlarını istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde ($p < .01$) ama ters yönde açıkladığı görülmüştür. Öyleyse, suçluluk duygusunun affetmeyi güçlü bir şekilde ve tersten açıkladığı anlaşılmaktadır.

Sonuç: Affetme kişilerin psikolojik dayanıklılığını artırmada önemli bir koruyucu etkidir. Kişilerin affediciliklerini artırmada suçluluk duygusu önemli bir risk etkeni olarak göze çarpmaktadır. Özellikle kendini affetmenin, suçluluk duygusu yüksek olan kişilerde daha düşük olması araştırmanın en çarpıcı bulgusudur. Bu nedenle, kişilerin suçluluk duygusu azaldıkça, kendilerini affetmeleri kolaylaşacaktır denilebilir. Affetmekte zorlanan kişilerin, diğer duygularda olduğu gibi suçluluk duygularını psikoterapi ve psikolojik danışma oturumlarında ifade ederek rahatlamalarının sağlanması ve duygu düzenleme becerilerinin desteklenmesi önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: affetme; duygu; duygu düzenleme; psikolojik dayanıklılık; suçluluk

Cem Malakcioglu¹

¹ İstanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Medical Education

Received/Geliş : 04.03.2022

Accepted/Kabul: 17.05.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1082861

Corresponding author/Yazışma yazarı

Cem Malakcioglu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, Kuzey Kampüsü, D-Blok, Oda No: D-031, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

E-mail: cemmalakcioglu@gmail.com

ORCID

Cem Malakcioglu: 0000-0002-4200-0936

INTRODUCTION

Guilt is an unpleasant emotion resulting from negative attributions of own behaviors, thoughts, and feelings perceived as wrong. It is a disturbing self-conscious emotion of having been involved in any kind of failure or sin; guilt is often generated from self-criticisms due to behaviors, cognitions, and/or feelings against one's moral judgments and conscience (1). Additionally, guilt is generally linked with other negative emotions like shame, hatred, and hostility (2). Anger is also related to guilt; angry people are generally going to feel guilty as soon as their anger is soothed and regulated (3). It was also found that negative states in university students such as high self-hostility and high self-hatred, low self-acceptance, and low self-esteem are strongly associated with guilt (4). Negative psychological states seem to attract each other, especially negative emotions are accumulating together as explained by the theory of self-discrepancies. The relationships between self-discrepancies and guilt were examined comprehensively in another research (5). In that study, it was determined that the tendency for guilt had positive and significant relationships with all kinds of self-conflicts. These findings support that guilt is a serious threat to positive self-perception.

The relationships between different parenting styles, self-regulation processes, and guilt were investigated in another study (6). It was seen that the tendency for feeling guilty decreases as the democratic parenting style increases, and the guilt tendency increases as the authoritarian parenting style increases. In addition, it was observed that the tendency for guilt increases as the self and other self-discrepancy increases because of relational conflicts (7). Thus, guilt-proneness is generally increasing loneliness. The detrimental effects of loneliness on several psychopathologies are well-known. In association with loneliness, self-blaming is another significant risk factor in most internalizing psychopathologies (8). Dismissing attachment style is also associated with guilt (9). In fact, dismissing attachment is among the major determinants of emotional loneliness and self-isolation. Childhood neglect and abuse are strongly linked with attachment insecurities. Both shame and guilt interact with each other in victims of abusive relationships (10). People with traumatic memories suffer from excessive guilt and have

difficulties in forgiveness due to their disturbing past experiences. Although they have either none or minor contributions to the happenings of traumatic events, most trauma survivors generally blame themselves, especially for their inability to prevent the event from happening. Guilty and shameful feelings are so common across different types of psychological trauma cases all around the world. Increased negative emotionality is among the fundamental characteristics of trauma-related disorders. Most psychotherapeutic interventions are aiming at increasing psychological resilience while decreasing negative emotions in people with traumatic experiences.

Forgiveness relates to psychological resilience. There are different types of forgiveness: self-forgiveness, forgiving other people and forgiving situations (11). Individuals with secure attachment are generally more forgiving as opposed to insecurely attached individuals; especially people with avoidant attachment have difficulties in forgiving others and situations while anxious attachment predicts less self-forgiveness (12). In one study, the independent variables of gender, self-esteem, religious orientation, and cognitive distortions were investigated for the prediction of different dimensions of forgiveness (13). According to the findings, it was revealed that self-esteem and cognitive distortions significantly predicted self-forgiveness. People with high self-esteem tend to be more forgiving. In addition, it has been observed that people with high cognitive distortions have less forgiveness. Both low self-esteem and high cognitive distortions are risk factors for psychological problems. For example, low self-forgiveness was strongly associated with affective disorders (14). Based on these and related findings, it can be said that the tendency to forgive is a protective factor for mental health. As long as people forgive, they will feel, think, and act more positively.

Few scientific research has appeared to explain the relationships between forgiveness and emotions in the context of mental health and psychological resilience. On one hand, positive emotions like happiness, pride, enthusiasm, and joy reflect life satisfaction and quality of life. On the other hand, negative emotions such as hate remorse, shame, and guilt decrease quality of life and accordingly satisfaction from life. It is important to reveal adverse relationships between positive and

Table 1. Demographic information

Characteristics	n	%	Mean	SD
Gender				
Male	246	40.7		
Female	358	59.3		
Age			20.65	1.31

n=Sample Size, SD: Standard Deviation

negative psychological qualities because they are continuously influencing each other. For instance; a decrease in hate, revenge and fury will eventually result in peace, calmness, and understanding. Similarly, forgiveness appears to be negatively influenced by guilt as a significant threat to mental health. Among forgiveness types, self-forgiveness was expected to be most negatively related to guilt because of the self-conscious nature of the emotion. This study aimed to investigate the relationships between guilt and three main types of forgiveness: Self-forgiveness (SF), forgiving the others (FO), and forgiving the situation (FS).

METHODS

Participants

In April and May of 2018, 604 university students from Hacettepe University participated in this study. All procedures were carried out in accordance with the Helsinki Declaration. An informed consent was taken from each participant according to the ethical committee of Hacettepe University approval (Decision no:35853172/433-2489, Decision date:11.07.2017)

Procedure and Materials

This study is correlational survey research to report some of the findings in the doctoral dissertation of the author. In addition to a brief demographic information form, guilt and forgiveness scales were given to the participants. Guilt as the predictor variable (IV) was measured by the guilt subscale of the Trait Guilt Shame Scale (TGSS) with a 5-point Likert-type grading with a score range from five to 25 (15). Types of forgiveness as the outcome variables (DVs) were measured by Heartland Forgiveness Scale (HFS) by a 7-point Likert-type grading with the score range from 18 to 126, and from six to 42 for each subscale (16). Higher scores in both scales mean higher levels of variables. There are five

items in the guilt subscale and Cronbach alpha internal consistency reliability coefficient was calculated as 0.793 for this study. There are 18 items in HFS, six for each subscale named as self-forgiveness (SF), forgiving others (FO), and forgiving situations (FS); Cronbach alpha coefficients of the total scale score and the scores of subscales were calculated as 0.821 (stratified alpha for total scale score), 0.795, 0.751, and 0.723, respectively. All reliability coefficients are above the critical value of 0.700 for Cronbach alpha. Therefore, the data collected for this study is accepted as reliable.

Statistical Analysis

Relationships between variables were examined by using Pearson correlations and path analyzes (linear regressions). Kolmogorov-Smirnov test for normality was applied and the distributions were not found significantly different from the normal distribution. Statistical Package for the Social Sciences statistical analysis program version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and MPLUS 7 (Muthén & Muthén, Los Angeles, California, USA) programs were utilized to perform statistical analyzes. The statistical significance level is 0.01 at minimum in this study.

RESULTS

Demographic information is presented in Table 1. Most of the participants were female university students. The ages of the participants were between 18 to 27 years. Means, SDs, and Pearson correlations were shown in Table 2. The distribution of guilt scores was a little positively skewed but not significantly different from the normal distribution. Similarly, forgiveness scores were normally distributed. All correlations between variables were statistically significant ($p < .01$). Correlations between guilt and forgiveness (types and total) were in the negative direction in accordance with the literature. The highest correlation value of guilt is with self-forgiveness ($r = -0.508$, $p < 0.01$). Correlations among forgiveness scores were all high and statistically significant at the .01 level.

The standardized results of path analyses (linear regression analyses) showing the relationships between the guilt feeling measured with the guilt measurement model and the forgiveness sub-dimensions (SF, FO,

Table 2. Means, SDs, and correlations

Variable	Mean	SD	Pearson correlations			
			2	3	4	5
1. Guilt (G)	10.46	4.29	-0.508**	-0.231**	-0.293**	-0.272**
2. Self-forgiveness (SF)	23.02	6.19		0.234**	0.448**	0.613**
3. Forgiving others (FO)	22.27	5.96			0.441**	0.720**
4. Forgiving situations (FS)	23.32	5.90				0.736**
5. Forgiveness (F)	69.79	11.76				

**p<0.01, SD: Standard Deviation.

and FS) measured with the forgiveness measurement model are given in Figure 1. All paths in the analysis were significant. The strongest effect of guilt was found on self-forgiveness ($\beta = -0.508$, $p < .001$) in comparison with its effect on forgiving others ($\beta = -0.231$, $p < 0.005$) and on forgiving situations ($\beta = -0.293$, $p < 0.005$). Accordingly, as the guilt feeling of the person increases, it becomes more difficult for the person to forgive oneself ($R^2=0.258$), others ($R^2=0.053$), and the situation ($R^2=0.086$). In other words, the more guilt the person has, it is much more difficult to forgive oneself than to forgive others and situations.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Forgiveness is a protective factor for psychological well-being. More forgiving people are generally better at emotion regulation (17). On the other hand, guilt is rooted in past unpleasant memories (18). It is generated due to own behaviors, cognitions, and feelings perceived as wrong. Therefore, forgiveness and guilt are two psychological constructs in opposite directions as supported by the findings of this study. Guilt was negatively and significantly correlated with forgiveness and all its dimensions. The strongest relationship was between guilt and self-forgiveness. As a self-conscious emotion, self-directedness of guilt may cause more self-blaming issues rather than blaming others.

The findings of this study also showed that guilt was related to low levels of forgiving others and situations. However, the most difficulty is connected with self-forgiveness because it can be said that the person who can forgive themselves by reducing the feeling of guilt can forgive others and situations more easily. The people experiencing guilt perceive themselves as the source of the problem and continue to experience

guilt unless this negative perception is eliminated by forgiveness (19). Therefore, increasing self-forgiveness can bring about more forgiveness in total, positively influencing forgiving others and situations to increase emotion regulation strategies (e.g., feeling less guilty) and ultimately becoming more psychologically resilient as depicted in Figure 2. New research can be done to investigate relationships within variables in this proposed model based on the findings of the current study.

Some intervention programs targeting the empowerment of forgiveness can be developed to improve emotion regulation and psychological resilience. Some examples were found such as the effects of the psycho-educational program for 'Increasing the Forgiveness Tendency' which was prepared for university students on their intolerance to uncertainty, psychological well-being, anger control and trait anxiety levels (20). According to the findings obtained from 30 university students in the study, there was a negative significant relationship between forgiveness and intolerance of uncertainty and trait anxiety. On the other hand, positive significant relationships were found between psychological well-being and anger control, and forgiveness. In addition, the results from another psycho-educational program evaluation research revealed that the increase in the tendency to forgive effectively increased the levels of emotion regulation, and psychological resilience; and reduced the levels of intolerance to uncertainty and stress (21). Similar psycho-educational interventions can be developed, and their effectiveness should be evaluated in terms of a decrease in guilt and other negative emotions as risk factors for psychological well-being and an increase in forgiveness and other protective factors.

The detrimental outcomes of being less forgiving should not be underestimated. For example, not for-

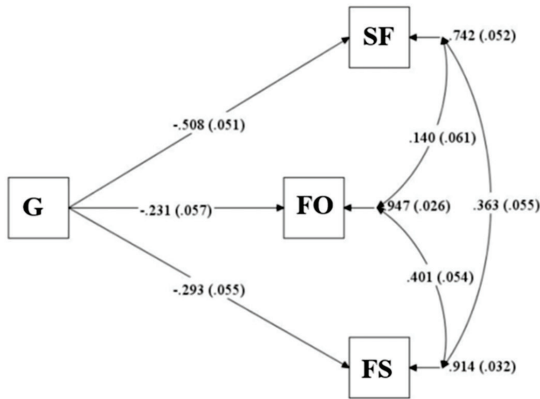


Figure 1. Path analyses between guilt (G) and types of forgiveness: Self-forgiveness (SF), forgiving others (FO), and forgiving situations (FS) (Standardized regression weights).

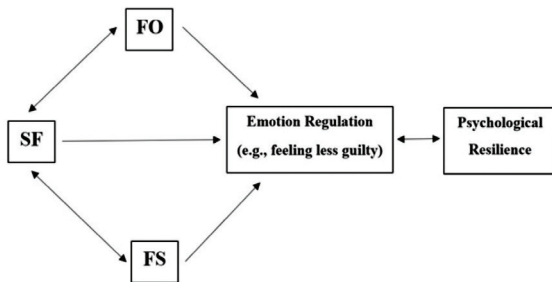


Figure 2. A model proposal based on results of the current study. (SF=Self-Forgiveness, FO=Forgiving Others, and FS=Forgiving Situations)

giving oneself, others, and situations may cause psychological unfinished business and other mental health issues like depression (22). Like regrets, guilt itself can be accepted as a sign of unfinished business and other mental health problems (23). Therefore, increasing forgiveness can decrease the guilty feelings of individuals and resolve unfinished business and other psychological disturbances. In the famous tragedy by Shakespeare, King Lear was suffering from the pains of guilt in the seek of forgiveness from her daughter Cordelia due to his previous cruelty. (24). Human history is full of similar kinds of tragedies of guilt and not forgiving (25). We need to learn several lessons from them. People are suffering from emotional pains and seriously harming themselves and others today (26). Research showed that being more self-forgiving could remove the largest barriers to mental health (27). Research also revealed that some people had dispositional pros and cons for

forgiveness (28, 29). However, psychoeducation can help as well (30). Forgiveness can be placed in curriculums, there are some examples from medical students: Forgiveness makes better physicians (31). For one thing, forgiveness increases trust among people (32). In a large meta-analysis review, it was shown that forgiveness added substantially to the subjective well-being of people around the world (33). Across cultures, forgiveness increases moral values and spirituality through decreasing guilt and other negative emotions (34). This study also emphasize the strong negative relationship between guilt and forgiveness.

There are some limitations as well as strengths of the study. One of the major limitations is that the data was collected from a single setting, and solely from university students. Collecting only self-reported data is another limitation of the study. It was assumed that participants replied to the questions in the guilt and forgiveness scales truthfully. In the future, replication of the study was recommended in different settings with multi-source data collected from more diverse populations. On the other hand, showing strong relationships between forgiveness and guilt can help psychological help professionals and researchers to develop new and more effective intervention and prevention programs to deal with problems in forgiveness and regulating guilt-like negative emotions. Future research on the topic is strongly recommended.

Acknowledgement

This study was produced from the author's doctoral dissertation titled as: "The relationships among unfinished business, anger, guilt, shame, and forgiveness".

Conflict-of-interest and financial disclosure

The author declares that he has no conflict of interest to disclose. The author also declares that he did not receive any financial support for the study.

REFERENCES

1. Barrett LF, Lewis M, Haviland-Jones JM, editors. Handbook of emotions. 4th ed. New York, NY: Guilford Publications; 2016.
2. Tangney JP, Wagner P, Fletcher C, Gramzow R. Shamed into anger: The relation of shame and guilt to an-

- ger and self-reported aggression. *J Pers Soc Psychol.* 1992;62(4):669-75.
3. Park JH, Enright RD, Essex MJ, Zahn-Waxler C, Klatt JS. Forgiveness intervention for female South Korean adolescent aggressive victims. *J Appl Dev Psychol.* 2013;34(6):268-76.
 4. Tangney JP, Miller RS, Flicker L, Barlow DH. Are shame, guilt, and embarrassment distinct emotions? *J Pers Soc Psychol.* 1996;70:1256-69.
 5. Tangney JP, Niedenthal PM, Covert MV, Barlow DH. Are shame and guilt related to distinct self-discrepancies? A test of Higgins's (1987) hypotheses. *J Pers Soc Psychol.* 1998;75(1):256-68.
 6. Harvey OJ, Gore EJ, Frank H, Batres AR. Relationship of shame and guilt to gender and parenting practices. *Pers Individ Differ.* 1997;23(1):135-46.
 7. McCullough ME. Forgiveness as human strength: Theory, measurement, and links to well-being. *J Soc Clin Psychol.* 2000;19(1):43-55.
 8. Lawler-Row KA, Piferi RL. The forgiving personality: Describing a life well lived? *Pers Individ Differ.* 2006;4:1009-20.
 9. Akbağ M, Erden İmamoğlu S. Cinsiyet ve bağlanma stillerinin utanç, suçluluk ve yalnızlık duygularını yordama gücünün araştırılması. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilim.* 2010;10(2): 651-82.
 10. Deniz ME. Ergenlerde bağlanma stilleri ile çocukluk istismarları ve suçluluk-utanç ilişkisi. *Eurasian J Educ Res.* 2016;22:89-99.
 11. Maltby J, Macaskill A, Day L. Failure to forgive self and others: A replication and extension of the relationship between forgiveness, personality, social desirability and general health. *Pers Individ Differ.* 2001;30:881-5.
 12. Walker DF, Gorsuch RL. Forgiveness within the big five personality model. *Pers Individ Differ.* 2002;32:1127-37.
 13. Strelan P. Who forgive other, themselves, and situations? The roles of narcissism, guilt, self-esteem, and agreeableness. *Pers Individ Differ.* 2007;42:259-69.
 14. Starcevic V, Berle D. Cognitive specificity of anxiety disorders: A review of selected key constructs. *Depress Anxiety.* 2006;23:51-61.
 15. Bugay A, Demir A. Psychometric properties of the Turkish version of trait shame and guilt scale. *Eurasian J Educ Res.* 2011;45:17-30.
 16. Bugay A, Demir A, Delevi R. Assessment of reliability and validity of the Turkish version of Heartland forgiveness scale. *Psychol Rep.* 2012;111(2):575-84.
 17. Maltby J, Macaskill A, Day L. Forgiveness and defense style. *J Genet Psychol.* 2004;165(1):99-109.
 18. Tangney JP, Dearing RL. *Shame and guilt.* NY: Guilford Press; 2002.
 19. Reeve J. *Understanding motivation and emotion.* NJ: Wiley; 2015.
 20. Greenberg LJ, Warwar SH, Malcolm WM. Differential effects of emotion-focused therapy and psychoeducation in facilitating forgiveness and letting go of emotional injuries. *J Couns Psychol.* 2008;55(2):185-96.
 21. Ripley JS, Worthington EL. Hope-focused and forgiveness-based group interventions. *J Couns Dev.* 2002;80:452-63.
 22. Chung MS. Relation between lack of forgiveness and depression: The moderating effect of self-compassion. *Psychol Rep.* 2016;119(3):573-85.
 23. Malakcioglu C. *The relationships among unfinished business, anger, guilt, shame and forgiveness (Dissertation).* Ankara: Hacettepe University; 2018.
 24. Shakespeare W. *King Lear.* CN: Yale University Press; 2007.
 25. Tracy JL, Robins RW, Tangney JP. *The self-conscious emotions: Theory and Research.* NY: Guilford Press; 2007.
 26. Vatanserver M, Ozgur-Ilhan I. Forgiveness, guilt, and shame in alcohol dependence: A comparative study in a Turkish sample. *Int J Alcohol Drug Res.* 2021;9(1):43-9.
 27. Fisher ML, Exline JJ. Moving toward self-forgiveness: Removing barriers related to shame, guilt, and regret. *Soc Personal Psychol Compass.* 2020;4(8):548-58.
 28. Carpenter TP, Tignor SM, Tsang JA, Willett A. Dispositional self-forgiveness, guilt- and shame-proneness, and the roles of motivational tendencies. *Pers Individ Differ.* 2016;98:53-61.
 29. Carpenter TP, Isenberg N, McDonald J. The mediating roles of guilt- and shame-proneness in predicting self-forgiveness. *Pers Individ Differ.* 2019;145:26-31.
 30. Çelik E, Ertürk K. The effect of forgiveness psychoeducation on forgiveness and life satisfaction in high school students. *Couns Psychother Res.* 2022;22:187-96.
 31. Bynum IV WE, Goodie JL. Shame, guilt, and the medical learner: Ignored connections and why we should care. *Med Educ.* 2014;48:1045-54.
 32. Malakcioglu C. *Güven Kazanma Kılavuzu: Güvengenlik Senaryoları.* Ankara: Nobel Akademik; 2019.
 33. Gao F, Li Y, Bai X. Forgiveness and subjective well-being: A meta-analysis review. *Pers Individ Differ.* 2022;186:111350.
 34. Lotter MS, Fischer S. *Guilt, Forgiveness, and Moral Repair: A Cross-Cultural Comparison.* London: Palgrave Macmillan; 2022.

Otoloji-nörotoloji alanındaki kitapların bibliyometrik analizi-Türkiye örneği

Bibliometric analysis of books in the field of otology-neurotology-Turkey case



Öz

Amaç: 1892-2021 yılları arasında Türkiye'de otoloji- nörotoloji alanında yayınlanan kitapların niceliksel analizinin yapıldığı bibliyometrik araştırma amaçlanmıştır.

Yöntemler: Otoloji-nörotoloji alanında 1892-2021 yılları arasında yayınlanan kitapların saptanmasında Milli kütüphane kâşif otomasyon sistemi, Türkiye'de kitap satışı yapan elektronik sahaf ve yayınevlerinin resmi internet sayfasında bulunan veri tabanı ve Türk kulak burun boğaz bibliyografyası kitabı kullanılmıştır. Tespit edilen kitapların yazar, yayınlandığı yıl, yayınlandığı şehir, konu değerlendirmesi, tercüme ve telif eser, basım sayısı özellikleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: 1892 yılından 21 Ağustos 2021 tarihine kadar ülkemizde yayınlanmış otoloji-nörotoloji kitap sayısı 41 olarak tespit edilmiştir. İlk otoloji kitabının 1892 yılında Mehmet Neşet tarafından İstanbul'da yayınlandığı tespit edilmiştir. Araştırmamızdaki en güncel kitabın ise Fuat Bulut tarafından 2021 yılında Ankara'da yayınlandığı saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 41 kitabın sadece 7 tanesi tercüme eser özelliğinde, 34 kitabın ise telif eser niteliğinde olduğu saptanmıştır. Basım özellikleri açısından 7 kitabın ikinci basım yapıldığı, diğer 34 kitabın ise sadece bir kez basım yapıldığı saptanmıştır. Kitapların zaman dilimlerine göre sınıflandırılmasında en az kitabın yayınlandığı tarihin 1911-1930 yılları arası, en çok kitabın yayınlandığı tarihin ise 2011-2021 yılları arasında olduğu tespit edilmiştir. Kitapların basıldığı şehirler açısından incelenmesinde 24 kitapla en fazla kitabın İstanbul'da, 13 kitabın ise Ankara'da yayınlandığı saptanmıştır. Kitapların alt konuya göre incelenmesinde genel otoloji alanında 12, odyoloji hakkında 11, otolojik cerrahi hakkında 8 kitap yayınlandığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Türkiye'de otoloji-nörotoloji alanında yayınlanan kitap sayısındaki artış ve kitapların konu çeşitliliği heyecan vericidir. Bundan sonraki çalışmalarda atıf analizi araştırılmasının yapılması kitapların niteliksel değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: bibliyometrik analiz; kitaplar; nörotoloji; otoloji

Abstract

Aim: We aimed to conduct descriptive bibliometric research, in which the quantitative analysis of otology-neurotology books in Turkey between 1892-2021 was carried out.

Methods: The National library explorer automation system, the database available on the official website of the electronic booksellers and publishing houses selling books in Turkey, and the Turkish Otorhinolaryngology Bibliography book were used to determine the books published between 1892 and 2021 in the field of otology-neurotology. Author, year of publication, city of publication, subject, translation, copyrighted work, and number of publications of the books were evaluated.

Results: It was shown that the number of books found in the field of otology-neurotology between 1892 and 2021 was 41. It has been determined that the first otology book identified was translated by Mehmet Neşet in 1892 and published in Istanbul. It has been detected that the most up-to-date book in our research was published in Ankara in 2021 on audiology as a copyrighted work by Fuat Bulut. It was observed that 7 books are translations and 34 books are copyright works. It was observed that 7 books were published second, while the other 34 books were published only once. In the evaluation of books according to time periods, it was determined that the least number of books were between 1911-1930, and most books were between 2011-2021. It was observed that the city in which the books were published the most was Istanbul (24), followed by Ankara (13). According to the sub-topic, it was determined that 12 books were published in the field of general otology, 11 books on audiology, and 8 books on otologic surgery.

Conclusion: It was pleasing to see the quantitatively increasing number of books in the field of otology-neurotology and the diversity of topics in the books. Conducting citation analysis research in future studies will provide a qualitative evaluation of the books.

Keywords: bibliometric analysis; books; neurotology; otology

Nurullah Türe¹, Ali Güvey¹,
Muhammet Fatih Topuz¹

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak
Burun Boğaz Anabilim Dalı

Geliş/Received : 28.11.2021

Kabul/Accepted: 12.03.2022

DOI: 10.21673/anoloklin.1029505

Yazışma yazarı/Corresponding author

Nurullah Türe

Bahçelievler Mah. Başıyığıt Sok. Semakent
Sitesi A Blok Kat:2 Daire 8, Kütahya, Türkiye
E-posta: nurullah.ture@ksbu.edu.tr

ORCID

Nurullah Türe: 0000-0002-1664-5634

Ali Güvey: 0000-0003-2972-4056

M. Fatih Topuz: 0000-0002-7996-662X

GİRİŞ

Ölüm ilanı yayınlanmış olsa da kitaplar, profesyonel ve akademik disiplin için son derece önemlidir. Günümüze değin, bilginin ana taşıyıcısı özelliğinin yanında, disiplinin gelişim sürecinin ayrıcalıklı tanıkları olmuşlardır (1). Kitapların geleceği heyecan verici bir konudur. Kitap incelemeleri, bilim dalının güncel durumunun yanında kavramsal gelişimi hakkında gayri resmî bilgi sağlamaktadır. Ayrıca akademik alandaki üretim hacmini yakından izleme fırsatı sunmaktadır. Bu imkânı bize sağlayan araç ise bibliyometrik araştırmalardır. Bibliyometri, "Kitaplar ve iletişim ortamlarına istatistiksel matematik yöntemlerinin uygulanması" şeklinde 1969 yılında Pritchard tarafından tanımlanmıştır (2).

Genellikle bibliyometrik çalışmalar süreli yayın başlığı altında yer alan makaleler üzerinden yapılmaktadır. Bu çalışmalarda; yazar, konu, atıf yapılan yazar, atıf yapılan kaynak gibi verilere matematiksel yöntemlerin uygulandığı görülmektedir. Bu araştırmalar, disiplin içerisinde üretilen makale sayısının belirlenmesi gibi betimsel-tanımlayıcı olmakla beraber, makalenin etki düzeyinin bir göstergesi olarak kabul edilen atıf analizinin yapılması gibi niteliksel özellikte de olabilmektedir (3). Bibliyometrik çalışmadaki materyal, veri tabanlarının sunduğu hizmetle kolaylıkla elde edilmektedir. Bu sayede makale üzerinden verilerin karşılaştırılması mümkün olabilmektedir. Süreli yayınlardaki makaleler üzerine geniş bir veri tabanı bulunurken, kitaplara yönelik veri tabanı eksikliği izlenmektedir (4). Ayrıca kitaplar üzerine sistematik, kapsamlı ve çağdaş analizlerin eksik olduğu görülmektedir (5). Kitaplar üzerinden yapılan bibliyometrik değerlendirme, bilim dalının entelektüel yapısını, tarihsel süreç içerisindeki gelişimini ve bilim dalındaki üretkenliği tanımlanmasına imkân sağlamaktadır. Ayrıca akademik disiplin içerisinde üretilen bilginin izlenmesi sağlamaktadır. Betimsel bibliyometrik incelemedeki temel hedef üretkenliğin ölçülmesidir (4).

Bu çalışmanın amacı; Türkiye'de Otololoji-Nörotoloji bilim dalında 1892-2021 yılları arasında yayınlanmış kitapların betimsel bibliyometrik analizini yapmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Türkiye'de otoloji-nörotoloji bilim dalında 1892-2021 yılları arasında yayınlanan kitapların saptanmasını

da TC Kültür ve Turizm Bakanlığı Kütüphaneler ve Yayımlar Genel Müdürlüğü'nün çevrimiçi tarama aracı olan Milli kütüphane kâşif otomasyon sistemi, Türkiye'de kitap satışı yapan elektronik sahaf Nadir Kitap, Kitantik ve yayınevlerinin (Nobel Tıp, Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul Tıp Kitabevi) resmi çevrimiçi sayfasında bulunan veri tabanı ve 1978 yılında Nurettin Sözen tarafından yayınlanan Türk kulak burun boğaz bibliyografyası kitabı kullanılmıştır (6-12).

Tüm kitaplar çevrimiçi kayıtlı veri tabanlarından elde edilmiştir. Çeviri eserler çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen kitapların yazar, yayınlandığı yıl, yayınlandığı şehir, basım sayısı, konu değerlendirmesi, tercüme ve telif eser gibi özellikleri değerlendirilmiştir. Çevrimiçi veri tabanlarında kayıt saptanamayan kitaplar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Ayrıca, yayınevi çatısı altında çıkmamış ve basım tarihi ve kaydı saptanamayan kitaplar çalışma dışı bırakılmıştır. Yine, 31.08.2021 tarihinden sonra yayınlanan kitaplar çalışmaya dahil edilmemiştir. Türkiye'de yayınlanmış yabancı dildeki kitaplar çalışma dışında tutulmuştur. Sadece otoloji-nörotoloji alanını konu alan kitaplar çalışmaya dahil edilmiş olup rinoloji ve baş boyun konuların dahil olduğu genel kulak burun boğaz kitapları otoloji disiplinin gelişim seyrini daha yakından izleyebilmek amacı ile çalışma dışı bırakılmıştır. Ek olarak çalışmamız, otoloji-nörotoloji alanındaki kitapların bibliyometrik analizi olduğu için, etik kurul izin ihtiyacı bulunmamaktadır.

BULGULAR

1892 yılından 21 Ağustos 2021 tarihine kadar ülkemizde yayınlanmış otoloji-nörotoloji kitap sayısı 41 olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). İlk otoloji kitabının 1892 yılında Mehmet Neşet tarafından İstanbul'da yayınlandığı tespit edilmiştir. Araştırmamızdaki en güncel kitabın ise Fuat Bulut tarafından 2021 yılında Ankara'da yayınlandığı saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 41 kitabın sadece 7 tanesi tercüme eser özelliğinde, 34 kitabın ise telif eser niteliğinde olduğu saptanmıştır. Basım özellikleri açısından 7 kitabın ikinci basım yapıldığı, diğer 34 kitabın ise sadece bir kez basım yapıldığı saptanmıştır.

Yazar ve editör açısından değerlendirildiğinde 3 farklı otoloji-nörotoloji kitabında yazar olarak Ziya

Tablo 1. Otoloji-nörotoloji alanında yayınlanan kitapların isim, yazar, yayınlandığı yıl, telif/tercüme açısından sınıflandırması

Kitabın adı	Yazar/editör	Yayınlandığı yıl - basım sayısı	Telif/tercüme
Emrâz-ı üzniye: hâl-i tabii ve marazide üznün teftişi esam olduğunu iddia eden eşhasın kurâ meclisleri huzurunda muayenesi	Mehmed Neşet	1892- 1. basım	Tercüme
Emrâz-ı üzniye	Civan Ananyan	1899- 1. basım	Tercüme
Teşhis ve tedavi emrâz-ı üzniye	Ziya Nuri Birgi	1910- 1. basım	Telif
Faliyet-i üznün muayenesi	Bahri İsmet Temizer	1911- 1. basım	Tercüme
Kulak hastalıkları	Ziya Nuri Birgi	1927- 1. basım	Telif
Kulak bozukluklarında expertis usülleri	Ziya Nuri Birgi	1936- 1. basım	Telif
Kulak hastalıkları	Nejat Kulakçı	1938- 1. basım	Telif
Otojen kafa içi komplikasyonları	Vahdettin Özcan	1944- 1. basım	Telif
Kulak hastalıkları	Vahdettin Özcan	1946- 1. basım	Telif
Orta kulak iltihap ve ihtilatları	Nejad Seyhun	1947- 1. basım	Telif
Odyolojiye giriş	Safa Karatay	1958- 1. basım	Telif
Yeni doğmuşlarda süt çocuklarının larent otitleri	Tuğyan Atatür	1961- 1. basım	Telif
Otoskleroz cerrahisinde yenilikler	Hikmet Altuğ	1966- 1. basım	Telif
Stapedektomi ameliyatlarında orta ve iç kulak problemleri	Fikri Şenocak	1969- 1. basım	Telif
Otonörolojiye giriş	Fikri Şenocak	1972- 1. basım	Telif
Vestibüler sistem ve vertigo	Orhan Sunar	1971- 1. basım	Telif
Orta kulak enfeksiyonları- rekonstruktif cerrahisi	Tespit edilemedi	1975- 1. basım	Telif
Kulak hastalıkları ve mikroşürjisi-2 cilt	Necmettin Akyıldız	1977- 2. basım	Telif
Vertigo	Fazıl Necdet Ardiç	2005- 1. basım	Telif
Orta Kulak ve mastoid cerrahisi	Asım Aslan	2006- 1. basım	Tercüme
Tinnitus tedavisi	Haluk Özkul Ayşegül Verim	2008- 1. basım	Telif
Temel timpanoplasti	Editör; Cem Uzun	2009- 1. basım	Telif
Timpanoplasti, mastoidektomi, stapez cerrahisi	Tuncay Uluğ	2011- 2. basım	Tercüme
Kulak ve temporal kemik cerrahisi	Nazım Korkut	2011- 1. basım	Tercüme
Dış ve orta kulak cerrahisi	Editör; İrfan Devranoğlu	2012- 1. basım	Telif
İşitme cihazları ve uyarılma metodları	Mehmet Emin Ağaç	2013- 2. basım	Telif
Otoloji ve Nörotoloji -2 cilt	Editör; Onur Çelik	2013- 2. basım	Telif
Odyolojide temel kavramlar ve yaklaşımlar	Mehmet Gündüz	2015- 1. basım	Telif
Kulak burun boğaz baş boyun cerrahisi otoloji ve nörotoloji-2 cilt	Editör; Metin Önerci	2016- 2. basım	Telif
Temel odyoloji soru kitabı	Erol Belgin, Sanem Şanlı	2016- 1. basım	Telif
Duyma akustiği ve işitme cihazı teknolojisi	Mehmet Emin Ağaç	2016- 1. basım	Telif
Temel odyoloji	Editör; Erol Belgin, Sanem Şanlı	2015- 2. basım	Telif
Odyometrisler için temel klinik odyoloji	Nevzat Demirbilek	2017- 1. basım	Telif
Odyoloji klinik uygulama protokolleri	Editör; Gonca sennaroğlu, Esra Yücel, Meral didem Türkyılmaz, Betül çiçek çınar, Merve Batuk	2018- 1. basım	Telif
Kolay vertigo tanı ve tedavisi	Hamdi Arbağ	2018- 1. basım	Tercüme
Kulak hastalıkları hemşireliği	Seher Deniz Öztekin	2013- 2. basım	Telif
Odyometri; işitme ve ölçümü vestibüler sistem nörotololi	Ahmed Hamdi Kepekçi	2018- 1. basım	Telif
Yenidoğan işitme taraması ve erken müdahale el kitabı	Benan Berrin Ertürk	2019- 1. basım	Telif
Temel odyolojik testler	Ateş Mehmet Akşit	2019- 1. basım	Telif
Vertigoya olgular eşliğinde multidisipliner yaklaşım	Halil İbrahim Ural	2020- 1. basım	Telif
Odyolojinin temelleri	Fuat Bulut	2021- 1. basım	Telif

Nuri Birgi ismi, 2 farklı otoloji-nörotoloji kitabında yazar olarak ise Vahdetin Özkan, Fikri Şenocak, Erol Belgin ve Sanem Şanlı ismi olduğu tespit edilmiştir. 1975 yılında yayınlanan Orta kulak enfeksiyonları-rekonstruktif cerrahisi adlı kitabın yazar bilgisine ulaşılamamıştır.

Kitapların zaman dilimlerine göre sınıflandırılmasında en az kitabın (2 kitap-%5) yayınlandığı tarihin 1911-1930 yılları arası, en çok kitabın (19 kitap-%46) yayınlandığı tarihin ise 2011-2021 yılları arasında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Çalışmada incelenen kitapların basıldığı yayın evi açısından incelenmesinde 6 kitapla en fazla otoloji-

Tablo 2. Otoloji-Nörotoloji kitapların zamana göre sınıflandırılması

Zaman dilimi	Adet
1892- 1910	3 Kitap- %7
1911- 1930	2 kitap- %5
1931- 1950	5 kitap- %12
1951- 1970	4 kitap- %10
1971- 1990	4 kitap- %10
1991- 2010	4 kitap- %10
2011- 2021	19 kitap- %46

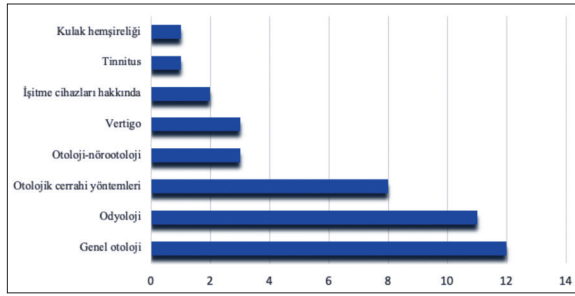
nörotoloji kitabının basıldığı yayın evinin Nobel Tıp Kitapevi olduğu, 3 kitabın basıldığı yayınevini ise Hipokrat yayınevi ve Hilal Matbaası, 2 kitabın basıldığı

Tablo 3. Kitapların yayınevine ve yayınlandığı şehre göre sınıflandırılması

Yayın Evi	Adet	Şehir
Matbaa-i Osmaniye	1	İstanbul
Mektebi Tıbbiye-i Şahane Matbaası	2	İstanbul
Matbaa-i Hayriye Ve Şürekâsı	1	İstanbul
Yeni Matbaa	1	İstanbul
Köy Öğretmeni Basımevi	1	Ankara
İstanbul Askeri Matbaa	1	İstanbul
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Yayınları	1	Ankara
Milli Eğitim Basımevi	1	Ankara
Güzeliç Matbaası	1	Eskişehir
Anıl Yayınevi	1	İstanbul
Hemle Yayınevi	1	İstanbul
Sıralar matbaası	1	İstanbul
Hilal Matbaası	3	İstanbul
Ongun Kardeşler Matbaası	1	İstanbul
Güven Kitabevi	1	İzmir
Nobel-Güneş Tıp Kitapevi	1	Bursa
Nobel Tıp Kitapevi	6	İstanbul
Trakya KBB-BBC Derneği Yayını	1	Edirne
Habitat Yayınevi	1	İstanbul
Deomed Yayınları	1	İstanbul
Yazarın yayını-Yayınevi yok	2	İstanbul
Turgut Yayıncılık	1	İstanbul
Nobel Tıp Kitapevi	1	Ankara
Matsa Basımevi	1	Ankara
Güneş Tıp Kitapevi	2	Ankara
Hipokrat Yayınevi	3	Ankara
Alter yayıncılık	1	Ankara
İstanbul Tıp Kitapevi	1	İstanbul
Karina Yayınevi	1	Ankara

Tablo 4. Kitapların sayfa sayıları

Sayfa Sayısı	Adet
<50	1
51-100	2
101-200	14
201-300	6
301- 400	3
401- 500	4
501-600	4
601-700	3
701- 800	-
801-900	-
901-1000	-
>1001	3



Şekil 1. Kitapların altkonuya göre sınıflandırılması

yayınevlerinin ise Mektebi Tıbbiye-i Şahane Matbaası, Güneş Tıp Kitabevi ve yayınevi olmadan yazar yayını olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3). Kitapların basıldığı şehirler açısından incelenmesinde 24 kitapla en fazla kitabın yayımlandığı şehrin İstanbul, 13 kitabın ise Ankara'da yayımlandığı saptanmıştır. Ayrıca Eskişehir, Bursa, İzmir, Edirne şehirlerinde otoloji-nörotoloji kitabının basıldığı tespit edilmiştir (Tablo 3).

Kitapların safa sayısı açısından incelenmesinde elli sayfa altında bir kitabın yer aldığı, 1000 sayfa üstünde ise 3 kitabın olduğu tespit edilmiştir. 101-200 sayfa arasındaki kitapların 14 olduğu ve en çok sayıda olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4). Çalışmamızda 701-800, 801-900, 901-1000 sayfa arasında kitap tespit edilmemiştir.

Kitapların alt konuya göre incelenmesinde vertigo hakkında 3, işitme cihazları hakkında 2, tinnitus hakkında 1, kulak hemşireliği hakkında 1, otolojik cerrahi yöntemleri hakkında 8, genel otoloji hakkında 12, otoloji-nörotoloji hakkında 3, odyoloji hakkında 11 kitap yayımlandığı tespit edilmiştir (Şekil 1).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akademik disipline ait en güncel bilgiler dergilerde yer almaktadır. Bu nedenle bilim dalı içerisinde dergiler bilgi ve düşüncenin aktarımında önemli bir yere sahiptir. Kitaplar ise, bilginin yaygınlaştırılması, uygulamanın öğretilmesinde daha ön plana çıkmaktadır (13). Kitap yayınına ilişkin istatistiksel veriler, disiplin içerisindeki aktivitenin bibliyometrik göstergeleridir. Genellikle göz ardı edilen disiplin içerisindeki kitaplar, abartılı önyargılardan muaf ama tekrara düşülebilen bilgi aktarım araçlarıdır (13).

Bu çalışmada Türkiye'de 1892-2021 yılları arasında çevrimiçi tabanlı otoloji-nörotoloji alanında yayımlanan 41 kitap değerlendirilmiştir. Kulak burun boğaz alanında tespit edilen ilk bibliyometrik çalışma, 1978 yılında Nurettin Sözen tarafından yayınlanan Türk Kulak Burun Boğaz Bibliyografyası kitabıdır (12).

Literatürde, kitap özelliklerinin değerlendirildiği çok az sayıda çalışma vardır (13,14). Çalışmamızın özelliği güncel, çağdaş yöntemlerle otoloji-nörotoloji alanında yayınlanan kitapların bibliyometrik araçla incelendiği ilk çalışma olmasıdır. Bu nedenle, önem derecesi giderek artan ve toplumsal etki oluşturan otoloji-nörotoloji alanındaki kitapların analiz edildiği öncü çalışma olacağı düşünülmektedir.

Elde edilen sonuçlara göre 2021 yılı itibarıyla, ülkemizde otoloji-nörotoloji alanında yayınlanan kitapların sayısındaki artış, akademik disipline ilginin dolaylı bir göstergesidir. Kitaplarının ağırlıklı olarak yayımlandığı şehrin İstanbul ve Ankara olduğu izlenmiş ve toplam üretimin %90,2'inden fazlasını oluşturduğu saptanmıştır. 1892-2021 yılları arasında yayınlanan otoloji-nörotoloji alanındaki kitapların 34 tanesinin (%82,9) telif eser olduğu, disiplin içerisindeki Türkçe'nin kavramsal gelişimi için oldukça faydalı olacağı düşüncesindeyiz. Çoğunlukla tek yazar/editör ismi altında yayınlanan kitaplar, son 20 yılda iş birliği ve akademik alandaki beraberliğin bir göstergesi olarak birden fazla yazar/editör ismiyle yayımlandığı izlenmiştir. Otoloji-Nörotoloji alanındaki alt konulara göre sınıflandırmada Odyoloji'ye yoğun bir ilginin olduğu ve bu ilginin son 10 yılda belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Odyoloji'ye son on yılda disiplin içerisinde eğilim saptanmıştır. Otoloji-nörotoloji alanındaki kavramsal ve bütünsel gelişmeyi geliştirmeyi

göstermesi açısından “Kulak hastalıkları hemşireliği” adlı kitabın 2. basımı yapılması gösterilebilir. Ek olarak konu çeşitliliğinde artış sevindiricidir.

1900 yıllarda tercüme eserler Fransızcadan çevrilirken, son 50 yılda tercüme eserlerin daha çok İngilizceden yapıldığı izlenmiştir. Bu durum İngilizcenin akademik disiplinin içerisindeki baskınlığının bir yansıması olarak değerlendirilmiştir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Kütüphaneler Genel Müdürlüğü altında çevrimiçi hizmet sunan “Kaşif” Otomasyon Sistemi Türkiye’de Otoloji-Nörotoloji üzerine Türkçe yazılmış kitapların bulunmasında faydalı ve değerli bir araçtır. Ancak yapılan aramalarda ortaya çıkan kısıtlılıkları dikkate almak gerekir. Kapsamlı bir araştırma yapılmasına rağmen, elde edilen sonuçlar kayıt sisteminin eksik ve yetersiz olması dolayısıyla örneklem kümesinin tamamına ulaşmayı güçleştirmektedir. Kayıtların çevrimiçi tabanlı olmaması, tek tek kitap özelliklerine ulaşımı güçleştirmektedir. Bu nedenle, otoloji-nörotoloji üzerinde çalışma planlandığında veri tabanlarının sınıflandırma ve kısıtlılıkları dikkate alınarak ilgili olabilecek tüm terimlerin kapsamlı bir listesi arama stratejisine dahil edilmesi unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, kitapların betimsel bibliyometrik analizi niceliksel değerlendirme olmasının yanında, akademik disiplinin tarihsel gelişimi, kavramsal üretimi izleme fırsatı sunması nedeniyle oldukça değerlidir. Çalışmamızdaki kısıtlılıklara rağmen Türkiye’de otoloji-nörotoloji alanına akademik eğilimindeki artış dikkat çekicidir. Bu ilginin niteliksel ölçümü veri tabanlarının sağladığı atıf, konu, yazar bilgileri üzerinden yapılacaktır. Ülkemizde Dergipark üzerinden sunulacak kitap atıf dizin çevrimiçi hizmeti kitapların takibini, üretim hacmini yakından izleme fırsatı yanında etki düzeyinin doğru tespit edilmesinde son derece faydalı olacaktır.

Bilgilendirme

Bu çalışma, 8. Ulusal Otoloji-Nörotoloji Kongresinde (26-27 Haziran 2021) sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Porta M, Fernandez E, Puigdomènech E. Book citations: Influence of epidemiologic thought in the academic community. *Revista de Saude Publica*. 2006;40:50–6.
2. Pritchard A. Statistical bibliography or bibliometrics. *Journal of Documentation*. 1969;25(4):348–9.
3. McBurney M.K., and P.L. Novak. What Is Bibliometrics and Why Should You Care? Reflections on communication proceedings; IEEE International Professional Communication Conference; September 17-20, 2002; Portland, Oregon. Piscataway, New Jersey; IEEE; 2002:108-114.
4. Zan BU. Türkiye’de Bilim Dallarında Karşılaştırmalı Bibliyometrik Analiz Çalışması, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara; 2012.
5. Porta M, Copete JL, Fernandez E, Alguacil J, Murillo J. Mixing journal, article, and author citations, and other pitfalls in the bibliographic impact factor. *Cadernos de Saude Pública*. 2003;19(6):1847–62.
6. Kaşif. Milli kütüphane otomasyonu okuyucu tarama modülü. Erişim tarihi: 1 Eylül 2021, <https://kasif.mku-tup.gov.tr>
7. Nadir Kitap. Erişim tarihi: 1 Eylül 2021, <https://www.nadirkitap.com>
8. Kitantik. Online sahaf, yayınevi, yeni ve ikinci el kitap, antika, efemera. Erişim tarihi: 1 Eylül 2021, <https://www.kitantik.com>
9. Nobel Kitap. Online satış kitabevi. Erişim tarihi: 1 Eylül 2021, <https://www.nobelkitap.com>
10. Güneş Tıp Kitabevi. Erişim tarihi: 1 Eylül 2021, <https://www.guneskitabevi.com>
11. İstanbul Tıp Kitabevi. Erişim tarihi: 1 Eylül 2021, <https://istanbultip.com.tr>
12. Sözen N. (1978), Türk Kulak, Burun, Boğaz Bibliyografyası 1876-1978, Birinci baskı, Hilal Matbacılık: İstanbul.
13. Ejarque JH, Lluch JO, Muñoz J, López S. The publication of cardiology books in Spain. Bibliometric approach. *Revista Espanola de Cardiologia*. 1999;52(4): 261–8.
14. Altaş A. Türkçe’ye Tercüme Edilen Gastronomi Kitaplarının Bibliyometrik Analizi. *Kırklareli Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2017;1(1): 103–17.

Aşırı yeşil çay tüketimi ile ilişkili mani: bir olgu sunumu



Mania associated with excessive green tea consumption:
a case report

Öz

Günümüzde ilerleyen teknolojinin beraberinde getirdiği sağlık sorunlarından kaçınmak için doğaya ve doğal ürünlere dönüş eğilimi gittikçe artmaktadır. Dünya genelinde son zamanlarda birçok insan bitkisel ürünlerin doğal ve güvenli olduğunu düşünerek bu tarz ürünleri sağlıklı beslenmek, kilo vermek ve kozmetik amacıyla kullanmaktadır. Fakat bu bitkisel ürünler doğal ve güvenilir olduğu kadar bazı ciddi yan etkilere de neden olabilmektedir. Bu tür yan etkiler arasında mide bulantısı, uykusuzluk, ishal, deri döküntüsü, anafilaktik reaksiyonlar ve ciddi ruhsal belirtiler yer almaktadır. Bitkisel ürün pazarının büyümesine paralel olarak bu ürünlerin bilinçsizce ve yaygın kullanımına bağlı ortaya çıkan istenmeyen etkileri bildiren olgu raporları da artmaktadır. Bu çalışmada öncesinde herhangi bir ruhsal hastalık öyküsü bulunmayan ve kilo vermek amacıyla aşırı yeşil çay tüketmesi sonrası psikotik özellikli mani dönemi belirtileri ile psikiyatri polikliniğine başvuran 41 yaşındaki bir kadın olgu literatür bulguları ışığında sunulmuştur. Klinisyenlerin âni başlangıçlı psikiyatrik belirtiler ile aşırı tüketilen bitkisel ürünler arasındaki ilişki konusunda duyarlı olması önemlidir.

Anahtar Sözcükler: çay; mani; psikiyatrik belirtiler; yeşil çay

Abstract

Today, the tendency to return to nature and natural products is increasing in order to avoid the health problems brought about by advancing technology. Recently, many people around the world think that herbal products are natural and safe, so they use such products for healthy nutrition, weight loss, and cosmetic purposes. However, these herbal products can cause some serious side effects as well as being natural and safe. These side effects may be nausea, insomnia, diarrhea, skin rash, anaphylactic reactions, and serious psychiatric symptoms. Simultaneously with the growth of the herbal product market, case reports reporting the side effects resulting from the unconscious and widespread use of these products are also increasing. In this study, a 41-year-old female patient who didn't have a history of mental illness before and who applied to the psychiatry outpatient clinic with psychotic manic symptoms after consuming excessive green tea for weight loss is presented in the light of literature findings. It is important for clinicians to be sensitive about the relationship between sudden onset psychiatric symptoms and excessive consumption of herbal products.

Keywords: green tea; mania; psychiatric symptoms; tea

Doğancan Sönmez¹,
Çiçek Hocaoğlu¹

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

Geliş/Received : 22.12.2021
Kabul/Accepted: 23.03.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1039944

Yazışma yazarı/Corresponding author
Doğancan Sönmez

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
E-posta: dogancansonmezz@gmail.com

ORCID

Doğancan Sönmez: 0000-0003-0937-8264
Çiçek Hocaoğlu: 0000-0001-6613-4317

GİRİŞ

Dünya genelinde en çok tüketilen içeceklerden biri olan çay, Theaceae sinensis familyasının *Camellia sinensis* cinsine ait olan bir bitkidir (1). Çay yaprakları, tüketimlerine ve sahip oldukları dokuya göre ya da yapraklarının işleme yöntemine göre sınıflandırılır. Bu nedenle, çay için yaygın olarak kullanılan sınıflandırma, çeşitli fermantasyon derecelerine dayanır. Temel olarak üç tipten oluşur. Bunlar fermente edilmemiş yeşil çay, yarı fermente edilmiş oolong çay ve tamamen fermente edilmiş siyah çaydır (2). Çay bitkisi nemli iklimlerde yetişen, her mevsim yeşil olan, kısa boylu, çok yıllık, çalı türü bir ağaçtır. Ülkemizin de içinde bulunduğu birçok ülkede çay bitkisi yetiştirilmektedir. Tüm dünyada çay üretiminin önemli bir bölümü Çin, Sri Lanka, Endonezya, Japonya, Hindistan, Tayvan ve Afrika ülkelerinde yapılmaktadır (3). İklim koşullarına bağlı olarak tropik bir bitki olarak değerlendirilmektedir. *Camellia sinensis* bitkisinden elde edilen çay, dünyanın farklı yerlerinde yeşil, siyah veya oolong çayı olarak tüketilmektedir. Tüm bu çaylar üretim aşamasındaki oksidasyon işlemine bağlı olarak farklılaşmaktadır. Ancak bu çaylar arasında, insan sağlığı üzerindeki en önemli etkiler yeşil çay tüketimi ile gözlenmiştir (1). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda özellikle yeşil çayın biyoaktif bileşenlerinin kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet, oksidatif ve inflamatuvar hastalıklar, bakteriyel ve viral hastalıklar, kanser, nörolojik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir (3). Özellikle son yıllarda kilo verdirci diyetler içinde yeşil çayın yer alması dikkat çekicidir. Çayın sağlık üzerine kanıtlanmış birçok faydalı etkisi olmasına karşın, çayın içeriğindeki bileşenlerinin etkileri belirli bir doza kadar insan sağlığına faydalı olabilir. Daha yüksek dozlarda bazı fiziksel ve ruhsal belirtilere neden olabilir. Bitkisel ürünlerin kullanımına bağlı gelişen psikiyatrik belirti ve bozuklukların tanısı, klinik görünümü ve tedavi yaklaşımları ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu nedenle bitkisel ürünlerin kullanımı ile ilişkili psikiyatrik belirti ve bozuklukların etiopatogenezi, tanı ve tedavi yaklaşımlarının araştırılmasına gereksinim vardır.

Bu çalışmada aşırı yeşil çay tüketimi sonrası psikiyatrik özellikli manik belirtiler ile başvuran kadın hastanın literatür bulguları eşliğinde tartışılarak mevcut literatüre katkı sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Kırk bir yaşında, evli iki çocuk annesi, üniversite mezunu, ev hanımı hasta uykusuzluk, sinirlilik, insanlardan şüphelenme, kendi kendine konuşma, çok para harcama, saldırganlık, hareketlilikte artış nedeni ile psikiyatri polikliniğimize getirildi. Son 10 güne kadar herhangi bir yakınması olmayan hastanın geceleri uykuya dalmakta zorlanma, uykusuzluk yakınmalarını takiben sinirlilik, ailesi ve yakın çevresi ile sık sık tartışma yaşaması, insanlardan kötülük göreceğini düşünme, alınganlık, konuşma miktarında ve hareketlilikte artma, yerinde duramama durumu ortaya çıkmış. Öncesinde çocukları ve eşi ile herhangi bir ilişki sorunu olmayan hastanın bu dönemde eşine ve çocuklarına yönelik suçlayıcı konuşmaları ve saldırgan davranışları olmuş. Kendi kendine anlamsız konuşma ve gülmeleri olduğu izlenen hastanın hiç tanımadığı insanlardan kötülük göreceğini düşündüğü, evinin yakınından geçen elektrik kablolarından etkilendiği, televizyonda eşi hakkında haberler olduğuna inandığı yakınları tarafından ifade edildi. Bu dönemde ev işlerini yapamadığı belirtilen hastanın son 2 haftadır kilo vermek ve cilt bakımı için günde yaklaşık 2 litre yeşil çay tükettiği öğrenildi. Yeşil çay tüketiminin yanı sıra aktardan cildi için otlar ve kremler de alıp kullanmış. Özgeçmişinde Ukrayna'da normal doğumla doğan hastanın çocukluktan beri geçirdiği ciddi fiziksel hastalık, kaza, ameliyat öyküsü bulunmamaktadır. Evlilik nedeni ile son 16 yıldır Türkiye'de yaşadığı öğrenilen hastanın 1 paket/gün/22 yıl sigara kullanımı dışında alkol ve diğer psikoaktif madde kullanımı yoktu. İlk adetini 10 yaşında gören hastanın halen düzenli olarak adet gördüğü öğrenildi. Soy geçmişinde herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü tanımlanmayan hastanın dışa dönük, neşeli, yardımsever bir kişiliğe sahip olduğu belirtildi. Hastanın hemogram, böbrek, elektrolit değerleri, tiroit fonksiyon testlerinde patolojik bulgu tespit edilmedi. Ancak bazı karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olduğu saptandı. Alanin Aminotransferaz (ALT): 124, Aspartat Aminotransferaz (AST): 132. Hastaya iç hastalıkları bölümünün önerileri doğrultusunda sıvı replasman tedavisi uygulandı. Hastanın ALT ve AST değerleri kısa bir sürede normal düzeye geriledi. Fizik muayenesi normal olarak değerlendirilen hastanın kranial manyetik rezonans (MR)

görüntülemesi ve elektroensefalografisinde (EEG) patolojik bulgu saptanmadı. Yapılan ruhsal durum muayenesinde yaşında gösteren, giyimi sosyoekonomik düzeyiyle uyumlu olan hasta, güneş gözlüğü takıyor ve kısıtlı göz teması kuruyordu. Konuşma içeriği, miktarı ve hızı artmıştı. Hastanın sorulan sorulara verdiği cevaplar probleme dönük ve amaca yönelik değildi. Duygu durumu coşkun ve affekt öforikti. Düşünce içeriğinde perseküsyon ve referans sanrıları mevcuttu. Bilinç açık, yönelim oryente ve koopereydi. Algılamada işitsel halüsinasyonlar mevcuttu. Bellek fonksiyonları korunmuş ve zekâ düzeyi normaldi. Soyut düşünce yetisi vardı. Gerçeği değerlendirme yetisi, yargılama ve muhakeme yeteneği bozulmuştu. Dışa vuran davranışlarda artış mevcuttu. Bu döneme kadar herhangi bir psikiyatrik hastalık ve tedavi görme öyküsü olmayan hastanın öforik duygudurum, uyku ihtiyacında azalma, hareketlilik ve konuşma miktarında artma, algılamasında, gerçeği değerlendirme ve yargılama bozulma olduğu saptandı. DSM-5'e göre bipolar bozukluk mani dönemi (psikotik özellikli) tanı ölçütlerini karşılayan hasta ileri tetkik ve tedavi amacı ile psikiyatri servisine kabul edildi. Tedavisinin ilk günlerinde servis kurallarına uymada zorlanan ve diğer hastalarla sık sık sorun yaşayan hastanın Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ): 33 puan, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ): 27 puan, Pozitif Belirtiler Derecelendirme Ölçeği (PBDÖ): 17 puan, Negatif Belirtiler Derecelendirme Ölçeği (NBDÖ): 18 puan olarak değerlendirilmiştir. Servise yatışını takiben oral ilaç alımını kabul etmeyen hastanın ilk günlerdeki tedavisi haloperidol 10 mg/gün, biperiden 2mg/gün kası olarak uygulanmıştır. Tedaviye bağlı olarak gelişen ekstrapiramidal yan etkiler (akut distoni) nedeni ile haloperidol tedavisi sonlandırılarak, risperidon 3mg/gün, biperiden 4mg/gün olarak yeniden düzenlenmiş, tedaviye lorazepam 1mg/gün eklenmiştir. Hastanın mevcut belirtilerinde belirgin bir iyileşme sağlandı. Lorazepam tedavisi ilerleyen günlerde kesildi. Hastanın öyküsü, tıbbi, psikiyatrik değerlendirme ve izlemi dikkate alındığında mevcut durumun aşırı yeşil çay kullanımı ile ilişkili olduğu düşünüldü. Bir maddenin neden olduğu psikotik özellikli manik dönem tanısı ile kliniğimizde 21 gün yatarak tedavi gören hasta ileri salah hali ile taburcu edilmiştir. Hastaya taburculuk öncesi uygulanan KPDÖ: 8 puan, YMDÖ: 9 puan,

PBDÖ: 10 puan, NBDÖ: 11 puan olarak değerlendirilmiş olması da bu durumu destekler nitelikteydi. Ayrıca taburculuk öncesi hastaya Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri Ölçeği (MMPI) de uygulanmıştır. MMPI sonucuna göre hastanın enerjik, aktif, dışadönük, onay ve statü kazanmak için çaba harcayan ayrıca düşünce ve davranışlarında özgür olma eğiliminde olabilen, risk alabilen ancak bu özellik engellendiğinde sosyal olarak uyumlu olmayan ve saldırgan davranış biçimine dönüşebilecek bir birey olabileceği şeklinde raporlandı. Halen poliklinik kontrolleriyle düzenli olarak takip edilen hasta risperidon 2 mg ve biperiden 2 mg tedavisi almaktadır. Çalışma öncesi hasta ve yakını bilgilendirilmiş, onamları alınmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çay tüm dünyada yaygın olarak tüketilen ve tıbbi özellikleri geniş çapta araştırılan bir içecektir. 2016 yılında küresel çapta yapılan araştırmalara göre Türkiye kişi başına yılda en çok çay tüketilen ülkelerden biridir (1). Ülkemizde çay üretimi özellikle Doğu Karadeniz illerinde gerçekleşmekte olup, yöre halkının en önemli geçim kaynağı çaydır. Yılın belli dönemlerinde ortalama 3 kez toplanan çay tarımında özellikle kadınlar çalışmaktadır. Olgu sunumunda yer alan hastamız da evlilik sonrası çay üreticiliği yapan bir aileye gelin olarak gelmiş, çay bahçesinde çalışmaktadır. Başka bir deyişle hastamız çayın üretimi, bakımı, toplanması ve işlenmesi gibi konularında bilgi sahibi olup, çay bitkisine kolaylıkla ulaşabilmektedir. Çay her hali/ türü ile bölge halkının kültürel ve sosyal yaşamında önemli bir yer tutmaktadır.

Sağlık alanında yaygın olarak tüketilen bitkisel ürünlerin önemli bir tanesi de yeşil çaydır. Yeşil çay, büyük ölçüde Çin ve Japonya nüfusu tarafından tüketilen fermente edilmemiş bir çaydır (1). Sinir sistemi üzerinde anksiyolitik ve antidepresan etkileri olduğu gösterilmiştir. Yeşil çayın sağlık üzerine kanıtlanmış birçok faydalı etkisi olmasına rağmen, kendisinin ve bileşenlerinin etkileri belirli bir doza kadar faydalı olabilir. Olgumuz da yeşil çayı kilo vermek amacıyla kullandığını belirtmiştir. Fakat tüketmiş olduğu miktar olması gerekenden oldukça fazladır. On beş gün boyunca günde yaklaşık 2 litre yeşil çay tükettiği öğrenilen hastanın uykusuzluk, konuşma miktarında artış,

hareketlilikte artış, saldırganlık, şüphe gibi belirtileri ortaya çıkmıştır. Daha önceden bir duygudurum dönemi öyküsü yoktu. Alkol ve madde kullanım öyküsü de bulunmamaktaydı. Yapılan kranial görüntülemelerde de patolojik bulgu saptanamamıştı. Hastanın mevcut manik belirtilerini açıklayacak tek sebep yakın zamanda aşırı miktarda yeşil çay tüketimi idi. Literatür incelendiğinde duygu durum dönemlerine neden olabilen çayın kimyasal bileşenleri daha önceden de incelenmiştir (4).

Aşırı yeşil çay tüketiminin diğer bir sonucu da karaciğer üzerine olan toksik etkisidir. Aşırı yeşil çay tüketiminin meydana getirdiği hepatotoksitenin karaciğer enzimlerinin değişmesinden karaciğer nakli gerektiren akut karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir klinik tabloda seyrettiği bildirilmiştir. Literatürde aşırı yeşil çay tüketimi sonrası meydana gelen toksik hepatit vakaları yer almaktadır. İlaçlara veya başka toksik maddelere bağlı karaciğer hasarı çoğu zaman kendi kendine sınırlanmakta ve olay hafif seyretilmektedir. Yeşil çayın karaciğer mikrozomal enzimlerinden CYP3A4 inhibisyonu yaptığı belirtilmektedir. Toksik hepatit tablosunda biyokimyasal olarak serum ALT, alkalen fosfat (ALP) ve bilirübin değerlerinin normal düzeyden en az iki kat kadar yükselmesi gerekmektedir (5). Vakamızda ALT ve AST düzeyleri hafif düzeyde yükselmişti ve iç hastalıkları bölümünün önerileri doğrultusunda bir günlük sıvı replasman tedavisi sonrası değerler normal düzeye gerilemişti. Hastanın tedavinin ilerleyen dönemlerinde kontrol edilen biyokimyasal değerlerinde herhangi bir bozukluk saptanamamıştır.

Çay yapraklarında yaygın olarak bulunan ve en yüksek kimyasal bileşen içeriği polifenoller (kateşinler ve flavonoidler), inorganik elementler (flor, alüminyum ve manganez), alkaloidler (kafein, teobromin, teofilin vb.), aminoasitler (theanine), uçucu yağlar, lipidler, polisakaritler ve vitaminlerdir (6). Tüm bu kimyasal bileşenlerden en yüksek konsantrasyonda bulunan ve çoğu terapötik faydası bulunan polifenol içeriklerdir. Flavonoid içeriklerin antimikrobiyal, antioksidan, antialerjik ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Fenolik içerikler kateşin, gallokateşin, epigallokateşin, epikateşin gallat, epikateşin ve epigallokateşin gallat olarak alt sınıflara ayrılır. Bu içeriklerin antioksidan aktiviteleri, hücre proliferasyon inhibisyonu, apoptozun indüklenmesi, hücre döngüsünün durdurulması

ve karsinojen metabolizmanın modülasyonu gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde terapötik faydaları vardır (1).

Çay aynı zamanda beyin fonksiyonlarının özelliklerini modüle edebilen benzersiz bir aminoasit olan L-theanine içerir. İnsan elektroensefalografisi çalışmalarından elde edilen kanıtlar theaninin beyin üzerine doğrudan etkisi olduğunu göstermektedir. L-theanine sedasyon yapmadan zihni rahatlattığını gösteren alfa frekans bandındaki aktiviteyi önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. L-theanine santral sinir sisteminde dopamin ve serotonin seviyelerini artırarak ruh halinin yükselmesine ve stresin azalmasına neden olur. Theanin bu özelliğiyle antidepresan etkisi de gösterilmiştir (4). Bir aminoasit olan theanine glutamat ile aynı yapıya sahiptir. Bu nedenle theanine varlığında glutamat NMDA reseptörlerine karşı yarışmalı bir inhibisyon gösterir. Glutamatın reseptöre bağlanmasını engelleyerek antagonist etki gösterir (7). Bilindiği üzere fensiklidin ve ketamin gibi yarışmalı olmayan NMDA antagonistleri sağlıklı gönüllülerde düşük dozlarda bilişsel bozukluklarla beraber pozitif ve negatif belirtiler içeren şizofreniye benzer psikotik tablolara neden olabilmektedirler. Aynı zamanda şizofrenide en yaygın olarak bilinen hipotez prefrontal ve limbik yapılarda azalmış NMDA reseptör işlevleridir (8). Literatür bilgileri bize theaninin NMDA reseptörleri üzerindeki etkisinin vakamızdaki pozitif belirtilere neden olabileceğini düşündürmüştür.

Çayın önemli bir bileşeni de kafeindir. Kafein artan psikomotor aktivasyon, uyarılma ve pekiştirmeyi içeren davranışsal etkileri ile dünyada en yaygın tüketilen psikoaktif maddedir. Çay, kahve, fındık ve kakao da bulunur (9). Yeşil çayın bileşenleri incelendiğinde 1 gramında 53 mg kafein tespit edilmiştir. Yaygın kullanılmasına rağmen yüksek dozlarda kafein tüketimi belirli riskler taşır. Yüksek doz kafein tüketimi sinirlilik, anksiyete, ajitasyon, terleme, gastrointestinal semptomlar ve taşikardi ile kendini gösteren kafein intoksikasyonu sendromuna neden olur. Amerika Birleşik Devletleri Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı günlük 400 mg kafein alımını sağlıklı beslenme alışkanlıklarının üst sınırı olarak kabul eder (10). Kafeinin otonomik ve sinir sistemi üzerindeki etkileri iyi tanımlanmıştır. Kafein kan-beyin bariyerini geçerek psikiyatrik etkilerini özellikle nöromodülatör adenozinin antagonizması yoluyla gösterir. Adenozin santral sinir

sisteminin önemli bir inhibitörüdür. Uyku-uyanıklık döngüsünde somnojenik bir rol oynar. Adenozin aynı zamanda santral sinir siteminde dopaminerjik iletimle yakından ilişkilidir. Adenozin A2a reseptörlerinin bloke edilmesi D₂/D₃ reseptör seviyesinde dopaminerjik sinyalleşmenin artmasına neden olur. Kafeinin dopamin salınımı üzerindeki etkisi onun davranışsal ve manik atak tetikleyici özelliklerinin mekanizması olarak kabul edilir (11). Hedges ve arkadaşları 2009 da yoğun kafein tüketiminden sonra psikoz kliniği ile başvuran bir vaka sunmuşlardır. Hasta psikotik semptomlarla başvurmadan önce kafein alımını günde 10-36 fincana çıkarmıştı (12). Sunmuş olduğumuz vakaya benzer şekilde kafeinin manik belirtilerin gelişimine neden olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur. Ogawa ve Ueki 2003 de sunduğu bir çalışmada duygu durum bozukluğu öyküsü olmayan ve birkaç hafta aşırı kahve tüketimi (günde 20 fincan-1320 mg/gün kafein) takiben manik belirtiler geliştiren 43 yaşında bir hastayı bildirmişlerdir (13). Bipolar bozukluğu tanımlı olan hastalarda manik atakların nüksettiğini veya şiddetlendiğini gösteren 2011 yılında Rizkallah ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aşırı enerji içeceği tüketiminden sonra manik nüks gösteren iki vaka bildirmişlerdir (14). Dratcu ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada kafeinin tedaviye dirençli bipolar bozukluğun bir nedeni olabileceğini ileri sürmüşlerdir (15). Literatür incelendiğinde benzer olgularda genel olarak ilk yaklaşım mevcut kafein ve theanine içeren ürünlerin aşırı tüketiminin önlenmesi ve kesilmesidir. Hastaların psikiyatrik belirtilerine yönelik antipsikotik, antidepresan, benzodiazepin türevi farmakolojik ajanlar tercih edilmektedir. Aynı zamanda bu tarz ürünlerin aşırı kullanılmaması konusunda psikoeğitimin de faydası olabileceği düşünülebilir.

Diğer yandan özellikle bu tür içeceklerin aşırı tüketiminde özellikle hipertimik mizaçlı kişilerin duygu durum dönemleri açısından daha riskli olabileceği de söylenebilir. Olgumuzun benzer kişilik özelliklerine sahip olması dikkat çekicidir. Ayrıca çalışmanın bir kısıtlılığı hastanın kullanmış olduğu yeşil çay ekstresinin toksikolojik olarak değerlendirilememiş olmasıdır.

Sonuç olarak, bitkisel ürünlerin içeriğinde çok sayıda kimyasal madde vardır ve bu maddelerin bazıları ciddi hatta bazen ölümcül de olabilen istenmeyen etkilere neden olabilir. Bununla birlikte çoğu zaman

sorumlu kimyasal maddeyi saptamak mümkün olmayabilir. Bu çalışmada bitkisel ürünlerin tamamen güvenilirlenmediği ve aşırı tüketildiği durumda tedavi gerektirebilen psikiyatrik belirti ve bozukluklara neden olabileceği vurgulanmıştır. Yazında bu konuda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çayın kimyasal bileşenlerinin sebep olduğu benzer vaka bildirimleri olmasına rağmen, olgumuz aşırı yeşil çayın tüketimi sonrası gelişen mani dönemi olmasıyla literatürdeki ilk vaka. Çalışmamız, klinisyenlere duygu durum dönemi belirtileri ile gelen hastalarda bitkisel ürünlerin kullanımının sorgulanmasının yanı sıra, yeşil çay gibi bitkisel ürünlerin bilinçli bir şekilde kullanılması gerektiğini hatırlatmaktadır.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder. Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Singh M, Tyagi V, Aggarwal S. Remedial effects of tea and its phytoconstituents on central nervous system. In: Tea - Chemistry and Pharmacology [Working Title]. IntechOpen; 2019.
2. Chan EWC, Soh EY, Tie PP, Law YP. Antioxidant and antibacterial properties of green, black, and herbal teas of *Camellia sinensis*. *Pharmacognosy Res*. 2011;3(4):266-72.
3. Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chin Med*. 2010;5(1):1-9.
4. Lardner AL. Neurobiological effects of the green tea constituent theanine and its potential role in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders. *Nutr Neurosci*. 2014;17(4):145-55.
5. Dereci S, Akçam M. Çocukluk çağında ilaçlara ve bitkisel ürünlere bağlı gelişen hepatotoksisite. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg*. 2016;0(0):34-41.
6. Wierzejska R. Tea and health: a review of the current state of knowledge. *Przegląd Epidemiol*. 2014;68(3):501-6.
7. Kakuda T, Nozawa A, Sugimoto A, Niino H. Inhibition by theanine of binding of [3H] AMPA, [3H] Kainate, and [3H] MDL 105,519 to glutamate receptors. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2002;66(12):2683-6.

8. Özdemir O, Özdemir PG. Glutamat sistemi ve şizofreni. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar - Curr Approaches Psychiatry*. 2016;8(4):394–405.
9. Krankl JT, Gitlin M. Caffeine-induced mania in a patient with caffeine use disorder: A case report. *Am J Addict*. 2015;24(4):289–91.
10. Hearn JK, Reiff T, McBride AB, Kelly MB. Caffeine-induced psychosis and a review of statutory approaches to involuntary intoxication. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2020;48(3):376–783.
11. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. Caffeine-induced psychiatric manifestations: A review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(4):179–82.
12. Hedges DW, Woon FL, Hoopes SP. Caffeine-induced psychosis. *CNS Spectr*. 2009;14(3):127–9.
13. Ogawa N, Ueki H. Secondary mania caused by caffeine. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(2):138–9.
14. Rizkallah É, Bélanger M, Stavro K, Dussault M, Pampoulova T, Chiasson JP, et al. Could the use of energy drinks induce manic or depressive relapse among abstinent substance use disorder patients with comorbid bipolar spectrum disorder? *Bipolar Disord*. 2011;13(5-6):578–80.
15. Dratcu L, Grandison A, McKay G, Bamidele A, Vasudevan V. Clozapine-resistant psychosis, smoking, and caffeine: Managing the neglected effects of substances that our patients consume every day. *Am J Ther*. 2007;14(3):314–8.

Mikrobiyolog gözüyle yenidoğan sepsisinin tanısında laboratuvarın rolü



The role of the laboratory in the diagnosis of newborn sepsis through the eyes of a microbiologist

Öz

Sepsis, yenidoğan popülasyonunda önde gelen morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Pediatriye mevcut sepsis tanımları, prematüre popülasyondaki sepsisi ele almamaktadır. Birçok yenidoğan araştırma yayınlarında sepsis tanımı için kriterler vardır, ancak bunlar büyük ölçüde farklılık gösterir ve tipik olarak mikrobiyolojik kültüre yoğun bir vurgu bulunmaktadır. Sepsisin doğru tanımlanması ve taranması, klinik yönetim, sağlık hizmeti tasarımı ve gelecekteki araştırmalar için önemlidir. Bu derlemede neonatal sepsisin tanımı, sınıflandırılması, etken bakteriyel patojenleri, antimikrobiyal direnci, epidemiyolojisi, tanı yöntemlerinde kullanılan biyobelirteçler ve güncel bilgiler paylaşılmıştır.

Anahtar Sözcükler: antibiyotik direnci; biyobelirteç; kan kültürü; neonatal sepsis

Abstract

Sepsis remains the leading cause of morbidity and mortality in the newborn population. Unfortunately, current definitions of sepsis in pediatrics do not address sepsis in the premature population. Many neonatal research publications have criteria for the definition of sepsis, but they vary widely, and there is typically a heavy emphasis on microbiological culture. Accurate identification and screening of sepsis are essential for clinical management, healthcare design, and future research. In this review, the definition and classification of neonatal sepsis, causative bacterial pathogens, antimicrobial resistance, epidemiology, biomarkers used in diagnostic methods, and current information are shared.

Keywords: antibiotic resistance; biomarker; blood culture; neonatal sepsis

**Nazife Akman¹,
Pınar Sağıroğlu²**

¹ Kapadokya Üniversitesi,
Kapadokya Meslek Yüksek
Okulu

² Erciyes Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Geliş/Received : 27.07.2021
Kabul/Accepted: 24.02.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.975177

Yazışma yazarı/Corresponding author

Pınar Sağıroğlu

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
E-posta: drpinarsa@gmail.com

ORCID

Nazife Akman: 0000-0001-7726-0968
Pınar Sağıroğlu: 0000-0001-6742-0200

GİRİŞ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında kan kültüründe belirli bir enfeksiyon ajanının saptanmasıyla ilişkili sistemik belirti ve semptomları içeren klinik bir sendromdur (1). Doğumdan sonraki görülme zamanına göre 2 gruba ayrılır: erken başlangıçlı sepsis (EOS) ilk 72 saatlik yaşamda yenidoğanlardaki sepsisi karşılamak, geç başlangıçlı sepsis (LOS) 72 saatlik yaşam sonrasında oluşan sepsis olarak tanımlanır (2).

Yenidoğan sepsisi orta ve düşük gelirli ülkelerde, bebekler arasında morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (3). Ülkemizde LOS insidansı %6,4-14,1 iken mortalite oranı farklı yayınlarda %0-75 arasında bildirilmiştir (4). Son yıllarda yapılan yayınlarda ise mortalite oranı %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir (5).

Kan kültüründe etkenin saptanması sepsis tanısı için altın standarttır. Fakat sepsisli hastaların kan kültürlerinde üreme saptanmayabilir veya üremeler kan dışındaki bölgelerden alınan kültürlerde pozitif olabilir. Bunun yanında, kan kültüründe bakteri izolasyonu asemptomatik bakteriyemiye veya kontaminasyonu yansıtabilir. Ayrıca yenidoğanlarda kan almanın zorluğu, vücutlarında bulunan kan rezervinin azlığu ve alınabilecek kan miktarının sınırlı olması kan kültürünün tanındaki duyarlılığını kısıtlamaktadır. Yenidoğan sepsisinin tanısında bağışıklık yanıtının değerlendirilmesine dayanan ek tanı testleri gerekmektedir. Bu amaçla yenidoğan sepsisi tanısı için klinik ve laboratuvara dayalı yardımcı tanı yöntemleri önerilmiştir (6).

Rutinde yenidoğan sepsisinin tanısında konvansiyonel tanı testleri olarak; kültürler, kan sayımları, akut faz reaktanları (CRP, fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, prealbumin, haptogloblin, serum amiloid A, orosomukoid ve PCT) ve inflamatuvar mediatörler (IL-6 veya nötrofil CD64) kullanılmaktadır (7). Ayrıca, proteomik ve genom bilimi yeni biyobelirteç arayışını sürdürmektedir (8). Nanopartiklle zenginleştirilmiş dijital plazmonik görüntülemeye dayanan yeni bir portatif biyosensör ile hızlı ve hassas tespiti yapıldığu rapor edilmiştir (9). Doğru biyobelirteçler tedaviyi kolaylaştıracak olup septik olmayan yenidoğanlarda ampirik antibiyotiklerin aşırı kullanılmasını önleyecektir. Bu derlemede, yenidoğan sepsisinin tanı ve tedavisinde laboratuvarın rolü hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

1. ERKEN BAşLANGIçLI YENİDOĞAN SEPSİSİ

Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisine, anne genital sisteminde bulunan mikroorganizmalar neden olur. Enfeksiyon, enfekte olmuş bir anneden hematogen, transplasental yayılma veya servikste artan enfeksiyon yoluyla meydana gelebilir. Annenin genitoüriner yolunu kolonize eden organizmalar, doğum sırasında kolonize doğum kanalından geçerken yenidoğan tarafından edinilebilir. Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi ile en sık ilişkilendirilen mikroorganizmalar: B Grubu beta hemolitik *Streptokoklar* (GBS), *Escherichia coli*, Koaglz negatif *Stafilokoklar*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* şeklinindedir (10).

1.1. GBS'ye bağlı erken başlangıçlı sepsis

GBS kolonize kadınlardan doğan tüm yenidoğanların yaklaşık yarısı doğumda kolonize olur. İntrapartum antibiyotik profilaksisi almayan, kolonize miadda doğan bebeklerin yaklaşık %1'inde EOS gelişir. GBS hastalığu, ABD'de yenidoğanlar arasında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerindedir (11).

Doğum ncesi bakımda geç gebelik sırasında hem vajinanın hem de rektumun GBS için kültür taraması, doğum sırasında GBS ile kolonize olan kadınlarda, perinatal yolla bulaşma riskini tespit edebilir (12). Birçok alışma doğum öncesi kolonizasyon durumunun belirlenmesinde prenatal tarama kültürlerinin doğruluğu-nun, kültürlerin zamanlamasına, temizlenen anatomik bölgelere ve kültürlerin saptanmasında kullanılan mikrobiyolojik yöntemlere dikkat edilerek artırılabilir (13). Hem alt vajinaya hem de rektuma sürülerek (anal sfinkter yoluyla), rahim ağzını örnekleme, rektumu sprmeden vajinayı örneklemeyle karşılaştırıldığında izolasyon oranlarını önemli ölçüde artırır (14). Her iki alanın sürüntü örneğinin alınması tavsiye edilmekte, bu işlem sırasında iki ayrı sürüntü çubuğunun (swabın) kullanılması önerilmekte ve her iki swabın tek bir sıvı kültür ortamına inokulasyonu önerilmektedir, nkn izolasyon alanı tedavi için önemli değerdir ve tek bir sıvı kültür kullanımı laboratuvar maliyetleri azaltabilir. Vajinal ve rektal swabların flora bakterilerini taşıması muhtemel olduğundan, GBS izolasyonunu en st düzeye çıkarmak ve diğer mikroorganizmaların aşırı üremesini önlemek için seçici zenginleştirici sıvı besiyerleri kullanılması önerilmektedir (15).

Zenginleştirmeyi takiben, GBS'yi tanımlamak için geleneksel olarak, koyun kanlı agar plakalarında üreyen beta hemoliz yapan kolonilerden CAMP testi (16) ile tanımlama veya grup B streptokok antiserumları ile lateks aglütinasyon kullanılarak serolojik tanımlama yapılır (17). Çoğu zaman, birçok laboratuvar GBS'nin tanımlanmasını hızlandırmak için numuneyi katı bir agar ortamına doğrudan inoküle eder; bununla birlikte, bu prosedür hiçbir zaman seçici bir sıvı besiyerinin yerine kullanılmamalıdır, çünkü GBS taşıyıcısı olan kadınların %50 kadarında yanlış negatif kültür sonuçları vardır (18). GBS'nin beta-hemolitik kolonilerinin varlığında renk değişikliğine uğrayan kromojenik agarlar ile de tanımlama yapılabilir (18). Pigmentli zenginleştirme besiyerlerinde olduğu gibi, bu kromojenik agarlar beta-hemolitik GBS'nin saptanmasını kolaylaştırabilir, hemolitik olmayan suşların tespitinde bu kromojenik besiyerlerinde problem yaşanacaktır (19).

GBS hastalığının önlenmesinde, hâlihazırda doğumda hastaneye gelen kadınlarda GBS kolonizasyonunu tespit etmek için hızlı, hassas ve ucuz bir testin geliştirilmesine ağırlık verilmiştir. GBS antijeni için ticari olarak geliştirilmiş bir dizi test denenmiş ve ağır GBS vajinal kolonizasyonunun saptanması için bu testlerin yüksek hassasiyete sahip olduğu kanıtlanmıştır; ancak bu testlerin genel duyarlılıkları seçici sıvı kültüründen çok daha düşüktür (20). Yenidoğan GBS sepsis vakalarının yaklaşık %15'i annelerde sadece hafif GBS kolonizasyonu olduğundan, immünoanalizler şu anda klinik olarak yararlı olmak için yeterli hassasiyete sahip değildir (21).

El-Shahaway ve arkadaşlarının gebe kadınlarda GBS taşıyıcılığının hızlı tanımlanmasında doğrudan lateks aglütinasyon testi, zenginleştirme sonrası lateks aglütinasyon testi ve kromojenik besiyerinde doğrudan kültürle geleneksel kültür yöntemini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada, 5 saatlik zenginleştirme sonrasında lateks aglütinasyonu ile GBS antijen tespiti, doğum yapmayan gebe kadınlarda GBS taşıyıcılığının taranması için güvenilir, kolay ve nispeten hızlı bir yöntem olarak rapor edilmiştir. 18–24 saat zenginleştirmeden sonra lateks aglütinasyonu, GBS taşıyıcılığı taramak için standart kültür yöntemine alternatif olarak kullanılabilir (22).

Perinatal GBS taraması yapılmadığında ve intrapartum antibiyotik profilaksisi uygulanmadığında, yenidoğanlarda sistemik belirti ve enfeksiyon semptomları gelişebilir. GBS için rutin tarama yapılmasına ve belirgin morbidite ve mortaliteye rağmen erken başlangıçlı GBS sepsis vakaları görülmeye devam etmektedir. Yenidoğan sepsisinin mikrobiyolojik tanısı geleneksel olarak kan kültürleri ile yapılır ve altın standart olarak kabul edilir, ancak bu testlerin en önemli dezavantajları düşük duyarlılık ve raporlama öncesi 24-72 saatlik süreye ihtiyaç duymalarıdır. Kan kültür sistemlerinin teşhis yetenekleri, otomatik sürekli kan kültürü izleme sistemlerinin kullanılmaya başlamasıyla son on yılda gelişmiştir. Bu sistemler ile zamandan tasarruf edebilmekle birlikte, tanımlama ve antibiyogram için spesifik biyokimyasal veya diğer testler için alt kültürlerin yapılması gereklidir. Nazik mikroorganizmalar, maternal antibiyotik tedavisi ve küçük numune hacimleri yenidoğan kan kültürlerinin hassasiyetini azaltır. Ayrıca, kan kültürlerinin koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) gibi cilt mikrobiyotaları ile kontaminasyonu bir başka sorundur. Yetersiz örnek hacmi çocuklarda ve yenidoğanlarda sık görülen bir sorundur ve kan kültürünün duyarlılığı artan kan hacmi ile iyileşir (23). Düşük dereceli bakteriyeminin yaygın olduğu yenidoğanlarda (<4 koloni oluşturan birim / mL), kan kültürünün kabul edilebilir duyarlılığı ve özgüllüğü için en az 1 mL gereklidir (24)

Kan kültürü sınırlamalarının üstesinden gelmek için, yenidoğan idrarında ve kanında GBS tespitini hızlandırmak ve spesifik antibiyotik tedavisinin başlatılmasını kolaylaştırmak için hızlı analizler geliştirilmiştir. Bu testler, GBS antijeninin lateks aglütinasyon ile hızlı bir şekilde saptanmasını veya amplifikasyon teknikleri ile DNA bulmayı içerir. Birçok çalışma, yenidoğanlarda GBS sepsis tanısında antijen için lateks partikül aglütinasyon testinin faydasını değerlendirmiştir (25). Golden ve arkadaşları kan örneklerinde GBS'ye özgü *cfb* geni hedef DNA sekansını saptamak için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testini değerlendirmiştir ve testin hem duyarlılığını ve özgüllüğünü %100 olarak saptamıştır (26). Bu yöntem, yenidoğan kan örneklerinde GBS'nin tespiti için hızlı, hassas ve özgüldür ve tanı laboratuvarındaki kullanımında umut vaat edicidir (26).

1.2. *Escherichia coli*'ye bağlı erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi

E. coli ile EOS sıklıkla doğumda ortaya çıkar ve menenjitli veya menenjitsiz bakteriyemi ile karakterizedir. Endotoksemiye bağlı septik şok ortaya çıkan bir belirti olabilir. Alternatif olarak, yenidoğanlar doğumda veya yoğum bakımdayken kolonize olmuş bireyler ile temas yoluyla *E. coli* ile kolonize olabilir ve daha sonra enfeksiyon gelişebilir. Çevresel kaynakları ise havalandırma sistemleri ve depolama rafları oluşturmaktadır (27). K1 kapsülü, fimbria, hemolizin, lipopolisakkarit, Ibe proteini, sitotoksik nekrotizan faktör 1 gen kümesi dahil olmak üzere bir dizi *E.coli* virülans faktörü tanımlanmış ve yenidoğan sepsisine ilişkilendirilmiştir (27).

Prematüre yenidoğan ünitelerinde, son 10 yıl içinde *E.coli* büyük ölçüde baskın hale gelmiş olup çoğu *E. coli* enfeksiyonuna ampisilin direnci gösteren suşlar neden olmaktadır (28). Schuchat ve arkadaşları, duyarlı *E.coli* enfeksiyonları arasında ölüm meydana gelmediğini, ampisiline dirençli *E.coli* enfeksiyonlarının %41'inin ölümcül olduğunu rapor etmiştir. Çalışmaya göre ampisiline dirençli *E.coli* enfeksiyonu gelişen bebeklerin %91'i pretermdir ve bu bebeklerin %59'u intrapartum antibiyotik profilaksisi alan annelerden doğmuştur. Bu verilere göre GBS profilaksisi için penisilin yerine ampisilin kullanımına dikkat edilmelidir (28). *E. coli* sepsisi'nin, özellikle erken doğmuş bebeklerde önlenmesi halen bir zorluk olmaya devam etmektedir. *E. coli* EOS insidansının arttığına ilişkin verilere rağmen, hamilelik ve doğum sırasında önleme veya tarama programları mümkün değildir. *E. coli*'nin neden olduğu sepsis sadece klinik olarak ve kan kültürü desteği ile teşhis edilebilir (15).

1.3. *Haemophilus influenzae*'ya bağlı erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi

H. influenzae, şiddetli invazif hastalığa neden olabilen, tiplenebilir veya tiplendirilemeyen, Gram negatif bir kokobasildir. *H. influenzae* serotip b (Hib)'e karşı rutin aşlamadan önce küçük çocuklarda bakteriyel menenjitin en virülan ve başlıca nedeniydi. Ancak yapılan aşlama çalışmalarıyla birlikte yenidoğanlarda invazif tiplendirilemeyen *H. influenzae* (NTHi) enfeksiyonu, dünya çapında literatürde son birkaç yılda bildirilmeye başlanmıştır. *Haemophilus* türleri ile oluşan sepsiste ölüm oranı, özellikle gestasyonel yaşı 30 haf-

tadan küçük olan prematüre bebeklerde %90 oranında yüksek görünmektedir (29). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada yeni doğanların invaziv NTHi hastalığı açısından daha büyük risk altında olduğunu ve annelerinden dikey bir bulaşma olduğunu bildirilmektedir (30,31). *Haemophilus* türlerinin kan kültüründen izolasyonu tanıda kullanılacak ana yöntemdir.

1.4. *Listeria monocytogenes*'a bağlı erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi

Listeria monocytogenes iyi bilinen ve iyi çalışılmış bir yenidoğan patojendir. Hamilelik sırasında *Listeria* enfeksiyonu, genellikle plasenta apsesi ile düşük, ölü doğum veya koryoamniyonit ile sonuçlanabilir (15). Gebeliğin beşinci ayından sonra meydana gelen enfeksiyon genellikle erken doğumla sonuçlanır; vakaların %70 kadarı 35 haftadan daha kısa sürede doğum yapar. *Listeria* fetüse hematogen yoldan bulaşarak sıklıkla doğumda ciddi sepsis bulgularına yol açabilir. Yenidoğan sepsisine neden olan diğer tüm mikroorganizmaların aksine, *Listeria* hücre içi bir patojendir ve öncelikle monosit-makrofaj hücrelerini hedef alır. Bozulmuş hücre aracılı bağışıklık durumunda, çok düşük doğum ağırlıklı bebek bu hücre içi patojen ile yıkıcı bir enfeksiyona yatkındır (15). Rutin tarama amaçlı sürüntü çubuklarına ek olarak amniyotik sıvının, plasental dokuların, maternal kanın ve vajinal sekresyonların, neonatal kanın ve BOS'un kültürü yapılmalıdır. *Listeria monocytogenes* kolonizasyonu için prenatal tarama programları rutin olarak yapılmamaktadır, ancak şüphede duyulması halinde önerilmektedir (15). Bu gibi durumlarda, laboratuvar vajinal sürüntü kültürlerini 4 ° C'de Triptik Soy Broth besiyerinde zenginleştirildikten sonra bir alt kültür gerçekleştirir. Seroloji, diğer Gram-pozitif bakterilerle çapraz reaktivite nedeniyle çok az kullanılır ve kültür-pozitif hastalarda sıklıkla saptanabilir antikor yoktur (32).

2. GEÇ BAşLANGIÇLI YENİDOĞAN SEPSİSİ

Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi (LOS), doğum sonrası nozokomiyal veya çevre ile ilişkilidir ve en yüksek insidansın yaşamın 10. ve 22. günü arasında olduğu bildirilmiştir (33).

Geç başlangıçlı sepsis ile ilişkili faktörler arasında düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik yaşı, mekanik ventilasyon, total parenteral beslenme ve süresi, daha

Tablo 1. Neonatal Sepsis: Özet Tablo (46)*

Yenidoğan sepsis türleri	Erken Başlangıçlı Sepsis	Geç Başlangıçlı Sepsis
Epidemiyoloji	1000 canlı yenidoğanda %1,2	ÇDDA bebeklerde prevalansı %25-30, geç preterm yenidoğanlarda insidansı %6-10 (gebelik yaşı, 34-37 hafta)
Ölüm oranı	Zamanında doğan bebeklerde %3, ÇDDA bebeklerde % 16.	8 gün ve 14 gün arasındaki ÇDDA bebeklerde %36 15 gün ve 28 gün arasında olanlarda %52.
Patofizyoloji	Anneden dikey bulaş: maternal perine, maternal hematojen geçiş veya koryoamniyonit üzerinde kolonize olan bakterilerden kaynaklanan enfeksiyon.	Enfeksiyon doğumdan sonra edinilir; preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sık görülür.
Predispozon faktörler	Maternal faktörler: Erken doğum (<37 hafta), erken veya uzun süreli membran rüptürü, maternal peripartum enfeksiyon, düşük sosyoekonomik durum, anne yaşı <20 ve >35 yaş, sezaryen, siyah etnik köken, obstetrik daha önce GBS enfeksiyonu olan bir bebeği olan uygulamalar. Yenidoğan faktörleri: Doğuştan gelen bağışıklık yanıtındaki değişiklikler, immün düzenleyici genlerdeki bozukluklar, prematürite, doğum ağırlığı, yenidoğan sarılığı, erkek cinsiyeti, neonatal Apgar skorlaması, ıslak akciğer, fetal distres, anemi, intraventriküler kanama, hipotermi ve metabolik bozukluklar.	Yenidoğan faktörleri: Risk gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır; Diğer risk faktörleri; maternal kortikosteroid alımı, uzun süreli hastanede kalış, mekanik ventilasyon, invaziv prosedürler ve cihaz implantasyonu
Etken mikroorganizmalar	<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS) ve <i>Escherichia coli</i> en yaygın olarak bulunan ajanlardır, ancak tüm mikroorganizmalar sorumlu olabilir.	LOS epizodlarının yaklaşık %70'i Gram-pozitif bakterilerden kaynaklanır; KNS, en yaygın patojenlerdir. Gram negatif organizmalar vakaların %18'inden sorumludur. Kalan %12'ye mantar organizmaları neden olur.
Klinik bulgular	Spesifik değildir: ateş, siyanoz, apne, taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, sarılık, uyuşukluk, sinirlilik, letarji, konvülsiyonlar, iştahsızlık, yetersizlik, karında şişkinlik, kusma, ishal, deri lezyonları, kardiyovasküler sistem tutulumu, septik şok, idrar yolu enfeksiyonları, osteomyelit ve derin enfeksiyonlar.	
Teşhis	Serum enflamatuar biyobelirteçler (akut faz reaksiyonları, enflamatuar sitokinler, kan testlerinde değişiklikler); Etkin ajanın moleküler genetik tekniklerle belirlenmesi (hedef DNA / RNA fragmanlarının amplifikasyonu); Biyolojik numunelerde (kan, idrar, beyin omurilik sıvısı) mikrobiyolojik incelemeler (Kültür, mikroskopik incelemeler vb)	
Önleme	35-37. gebelik haftalarında tüm hamile kadınlara GBS taraması yapılması ve pozitif test olması durumunda doğumdan en az 4 saat önce intrapartum antibiyotik profilaksisi.	Kontaminasyon kaynaklarını mümkün olduğunca azaltmak (yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon kontrolü, invaziv prosedürleri en aza indirmek).
Tedavi	1. basamak olarak ampirik tedavi: ampisilin ve bir aminoglikozid önerilir. Kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi planlanır	1. basamak olarak ampirik tedavi: vankomisin ve bir aminoglikozid önerilir.

*Cortese vd., 2015 'den uyarlanmıştır.

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlıklı, GBS: Grup B Streptokok, LOS: Geç başlangıçlı sepsis, KNS: Koagülaz negatif Stafilokok

önceki antimikrobiyal kullanımı, emzirme eksikliği, yüzeysel enfeksiyonlar (piyoderma vb), invaziv uygulamalar ile cilt bütünlüğünün bozulması ve intravenöz sıvılar veya santral venöz kateter kullanımı bulunur (34). Bu faktörler, bağışıklık savunması daha büyük çocuklara ve yetişkinlere kıyasla zayıf olan yenidoğanların kan dolaşımına mikroorganizmaların girme şansını artırır. Ek olarak, zayıf el hijyeni LOS ile ilişkilidir ve el hijyeninin iyileştirilmesi LOS'u önlemenin bir yöntemi gibi görünmektedir (35). Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Geliştirme Enstitüsü (NICHD) anketlerin-

de LOS, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde EOS'tan 10 kat daha yaygın olarak bulunmuş ve kan kültüründe kanıtlanmış LOS insidansını %21 olarak bildirmiştir. İnsidansın <25 haftadan küçük bebeklerde daha yüksek olduğu ve bu bebeklerin %46'sının LOS'dan muzdarip olduğu bildirilmiştir. Geç başlangıçlı sepsis gelişen bebeklerde hastanede yatış süresi önemli ölçüde uzar. Özellikle Gram-negatif mikroorganizmalar veya mantarlar ile enfekte olmaları durumunda, mortalite oranları yükselmektedir (36). Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi ile en sık ilişkilendirilen mikroorga-

Tablo 2. Çoklu İlaça Dirençli Organizmalar ve Direnç Mekanizmalarından Seçilmiş Örnekler (48)

Gram pozitif	Mikroorganizma	Direnç mekanizması
	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>mecA</i>
	Vankomisine dirençli <i>Enterococcus spp</i>	<i>vanA, vanB</i>
Gram negatif	Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz üreticileri	<i>CTX-M</i>
	Genellikle plazmid aracılığıyla	<i>SHV</i>
	SPACE organizmaları (<i>Serratia, Pseudomonas, Proteus, Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter</i>)	<i>TEM</i>
	kromozomal AmpC üretimi	
	Karbapenem dirençli Enterobacterales	<i>NDM</i> <i>KPC</i> <i>IMP/VIM</i> <i>OXA-48</i>
	Kolistine dirençli gram negatifler	<i>mcr-1</i>

* vanA ve vanB, vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında da tanımlanmıştır, Ramirez vd. 2019 'dan uyarlanmıştır.

Tablo 3. Yenidoğan sepsisi için biyobelirteçler ve sağlıklı ve enfekte yenidoğanlarda Cut off değerleri (64)

Biyobelirteçler	Normal seviye	Hastadaki seviye	Referanslar
C reaktif protein (CRP)	CRP<10 mg/mL	CRP>10 mg/mL	65
Prokalsitonin (PCTs)	PCT<1.0 ng/mL	PCT> 1.0 ng/mL	66
Serum amiloid A (SAA)	10.2 \pm 8.3 μ g/mL	187.6 \pm 78.3 μ g/mL	67
Lipopolisakkarit bağlanma proteini (LPBP)	0.6–17.4 l μ g/mL	13.0–46.0 l g/mL	68
Tümör nekroz faktör alfa (TNF a)	TNF<6 ng/mL	TNF> 6 ng/ mL	69
İnterlökin 6	IL-6<100 pg/mL	IL-6> 100 pg/mL	69
Pentraxin 3	26.82 \pm 7.52 g/L	43.06 \pm 3.88 g/L	70
İnterlökin 8	IL-8 <60 pg/mL	IL-8 >60 pg/ mL	71
Neopterin	N<32.2 nmol/L	N> 32.2 nmol/L	72

Balayan vd. 2020 'den uyarlanmıştır.

nizmalar arasında Koagülaz-Negatif Stafilokoklar, *Enterobacterales* ailesi üyeleri ve *Acinetobacter baumannii* türleri sıklıkla karşımıza çıkar.

2.1. Kogülaz-Negatif Stafilokoklar (KNS)'a bağlı geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi

Koagülaz-Negatif Stafilokoklar, yenidoğanlarda nozokomiyal enfeksiyonların en önemli etiyolojik ajanlarıdır. KNS'ler, immünokompetan konakçılarda çok az patojeniteye sahip yaygın komensal mikroorganizmalar olmalarına rağmen, prematüre yenidoğanlar özellikle bu patojenlerin invazif enfeksiyonlarına daha duyarlıdırlar (21). KNS'nin patojenitesindeki ilk adım, bakterilerin deriye, mukozal yüzeylere veya erken doğan bebeklerde yaygın olarak kullanılan intravasküler kateterler ve merkezi sinir sistemi şantları gibi kalıcı yapay cihazlara yapışmasını içerir. KNS 'nin yapışması, poli- N- süksinil glukozaminden oluşan kapsüller bir polisakkarit adezin ile kolaylaştırılır (15). Bir kez

yapışma ve kolonizasyon oluşturulduktan sonra, bazı KNS'ler konakçı savunma mekanizmalarından ve antibiyotik aktivitesinden kaçmasını sağlayan ekzopolisakkarit bir biyofilm üretir. KNS 'nin biyofilm üretme kabiliyeti, erken doğan bebeklerde artan virülans ile ilişkilendirilmiştir (37). *S. epidermidis* ve *Candida albicans*'ın karışık tür biyofilmleri, erken doğmuş bebekler için özellikle patojenik olabilir. Bir çalışmada *S. epidermidis* tarafından üretilen biyofilmin flukonazolün karışık mantar ve bakteriyel biyofilmlere nüfuz etmesini engellediği ve *C. albicans*'ın *Stafilokokları* vankomisin etkisinden koruduğu gösterilmiştir (38). Yenidoğanlarda başlıca enfeksiyonun yapan KNS türü, kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık %60- %93'ünü oluşturan *S. epidermidis*'tir (37). KNS kolonizasyonunun çoğunlukla sağlık çalışanlarının elinden nozokomiyal olarak edinilir. Damar içi kateterleri olan yenidoğanlar (uzun süre yerinde kalan santral vasküler kateterler) KNS bakteriyemisi için yüksek risk altındadır (39).

2.2. Enterobacterales ailesi üyelerine bağlı geç başlangıçlı sepsis

Enterobacterales ailesinin Gram negatif enterik mikroorganizmaları, yenidoğan bağırsağının nozokomiyal sepsise neden olabilen yaygın sakınleridir. *E. coli* için tarif edilene benzer şekilde, bu mikroorganizmalar yenidoğanlarda virülanslarına katkıda bulunan bir kapsül ve fimbria ile çevrilidir. Bu kapsüller polisakarit, bakterileri opsonizasyon, fagositoz ve bakteriyolizden koruyan alternatif kompleman sisteminin aktivasyonunu önler (40). Bu mikroorganizmalar yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hızla yayılmış olup bu patojenlerin her biriyle salgınların olduğu literatürde bildirilmiştir (15). Epidemiyolojik çalışmalar, kreş salgınlarının çoğunun ve hastadan hastaya sağlık çalışanlarının ellerinden geçen sınırlı sayıda klondan kaynaklandığını göstermiştir. Kirlenmiş anne sütü veya anne sütü sağlanması için kullanılan ekipmanların her ikisi de Gram-negatif kolonizasyon ve invaziv hastalık için kaynaklar olarak ifade edilmiştir (41).

Parve ve ark'larının yaptığı çalışmada, Gram-negatiflerce olan LOS'u önlemek için bir strateji önerilmiştir. Buna göre yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde Gram-negatif geç başlangıçlı sepsisin öngörülmesinde belirli mikroorganizmaları (örn. *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Stenotrophomonas* spp. ve *Pseudomonas* spp.) taramaya yönelik rutin mukozal kültürlerin kullanılmasının enfeksiyon kontrol önlemlerini geliştirme ve uygun antibiyotik tedavisinin zamanında başlatılmasını sağlama fırsatı sunabileceği bildirilmektedir (42).

2.3. Acinetobacter baumannii'ye bağlı geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi

Acinetobacter baumannii, yenidoğan sepsisine neden olan mikroorganizmalardan biridir (43). *A. baumannii* hastane ortamında üreyebilir ve antimikrobiallerin çoğuna direnç geliştirme yeteneğine sahiptir (44). Karbapenem dirençli *Acinetobacter* türleri özellikle ve yenidoğanlarda tedavi için neredeyse hiç seçenek kalmaması nedeniyle daha da tehlikelidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bu tür dirençli mikroorganizmaların yayılmasını önlemek için acil adımlar atılmalıdır (45).

3. YENİDOĞAN SEPSİSİNDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Antibiyotik dirençli bakteriler yenidoğan yoğun ba-

kım ünitelerinde (YYBÜ) artan bir sorundur. Etkisiz ampirik antibiyotik tedavisi, artan morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir. Çoklu ilaca dirençli organizmalar (ÇİD) enfeksiyon kontrol uygulamalarına uyulmadığı takdirde yenidoğanlarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle, el hijyeni, temas önlemleri ve dekolonizasyon dahil olmak üzere titiz enfeksiyon önleme ve antibiyotik yönetimi, YYBÜ'de ilaç direncini en aza indirmek için önemli stratejilerdir (47). Antibiyotiklerin aşırı kullanımı, bakteriler üzerindeki seçici baskıyı artırmış ve dünya çapında YYBÜ'lerde çoklu ilaca dirençli organizmaların (Tablo 2) hızla yükselmesine neden olmuştur (48). ÇİD'lerin neden olduğu sepsisli bebekler, ampirik antibiyotik tedavi başarısızlığı yüzünden, morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altındadır. Çünkü bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarının test sonuçlarının belirlenmesi ve etkili antibiyotik tedavisinin başlatılması günler alabilir (49). Bazı ÇİD'ler [örneğin, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisine dirençli Enterokoklar (VRE)] tek bir ajana dirençleri için adlandırılmış olsalar da genellikle birçok antibiyotik dirençlidirler. Bir ÇİD organizma ile kan dolaşımı enfeksiyonu riski, son 2 yılda logaritmik olarak artmıştır (50). Kreş ortamındaki ÇİD enfeksiyonları, daha uzun hastanede kalış, artan maliyetler ve artan mortalite riski ile ilişkilidir (51,52). ÇİD'lere karşı etkili antimikrobiyal ajanların yaygın olarak kullanılmadığı gelişmekte olan ülkelerde, Asya ve Sahra altı Afrika'da yılda 100.000'den fazla neonatal ölümden ÇİD'ler sorumludur (53).

Türkiye de yapılan ve 14 yılı tarayan bir çalışmada en yaygın izole edilen türler Gram pozitif bakterilerde KNS, Gram negatif bakterilerde *Klebsiella pneumoniae* olarak tespit edilmiştir. Yaygın nozokomiyal patojenler arasında, özellikle metisiline dirençli KNS suşlarında ve GSBL pozitif mikroorganizmalarda artan oran bulunmuştur (54).

4. YENİDOĞAN SEPSİSİ TANISI

4.1. Kan kültürleri

Yukarıda belirtildiği gibi, mikroorganizmaların kandan izolasyonu yeni doğan bebekte sepsis tanısı için kullanılan altın standart yöntemdir. Kan kültürlerinin duyarlılığını ve özgüllüğünü geliştirmek için bazı önemli noktalara dikkat edilmelidir. Bunlar arasında kan alma-

dan önce uygun cilt dezenfeksiyonun yapılması, örneğin doğru zamanda alınması, kültür başına uygun kan hacminin alınması ve mevcut bir intravenöz kataterden alınması halinde periferik bir örneğin ayrıca alınması sayılabilir. Bunları sağlamak yenidoğan bir bebekte her zaman mümkün olmayabilir (15).

4.1.1. Kan hacmi

Yenidoğanlarda sadece kan hacminin kan kültürü sonucunu üzerindeki etkisi hakkında sınırlı klinik veri vardır. Birleşik Krallık'ta, kültür başına rapor edilen hacimler 0,3 ml ila 0,66 ml arasında değişmekte olup, hepsi de pediyatrik kan kültürü şişe üreticileri tarafından önerilen 1 ml'lik alt sınırın altındadır (15). Isaacman ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada kan kültürü şişelerine konulan kan hacminin artırılmasının, pediatrik hastalarda bakteriyeminin zamanında tespitini sağladığı ve hastaları ek bir ven ponksiyonunun maliyetinden ve ağrısından kurtardığı bildirilmiştir (55).

4.1.2. Kan kültürü sayısı

Bir bebeği şüpheli yenidoğan sepsisi açısından değerlendirirken alınması gereken optimal kan kültürü sayısı konusunda rehberlik edecek sınırlı bilgi bulunmaktadır (15). Bazı veriler, yenidoğan döneminde, eğer bakteriyemi aralıklı ise, düşük bakteri yoğunluğu varsa, çoklu bölge kan kültürlerinin patojen tespitini iyileştirebileceğini önermektedir (56). Yenidoğanda uygulama antibiyotik tedavisine başlamadan önce sadece bir kan kültürü almak şeklindedir (15).

4.1.3. Kan alma zamanlaması

Çeşitli klinik senaryolarda bakteriyeminin periyodikliğine ilişkin geniş erişkin verilerinin aksine, yenidoğanlarda kan kültürlerinin zamanlaması hakkında veri eksikliği bulunmaktadır. Ne yazık ki, bebek sepsis belirtileri gösterdiğinde derhal antibiyotik başlama gereksinimi, yenidoğanlarda anlamlı pozitif kan kültürlerinin daha düşük oranda saptanmasına neden olmaktadır (57). Pratikte, bakteriyemik epizot için kan kültürüne en uygun zaman "olabildiğince erken"dir ve tekrarlayan kan kültürleri arasındaki aralık önemli görünmemektedir (15).

4.1.4. Pozitif saptama zamanı

Yenidoğan kan kültürlerinin pozitifliğinin (TTP) süresini belirlemek, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı

sepsis ile kanıtlanmamış ve kanıtlanmış sepsis arasındaki farklılıkları araştırmak ve retrospektif verileri kullanarak mikroorganizma tipine göre TTP'deki farklılıkları incelemek için gözlemsel bir çalışma yapılmıştır. Şüpheli sepsis vakalarından toplam 2916 kan kültürü toplanmış ve bunların 437'si (%15) pozitif bulunmuştur. Toplam TTP süresi 21,33 saat olarak saptanmıştır. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsiste medyan TTP arasındaki fark 0,83 saattir (22,00 ve 21,17 saat). Gram-negatif mikroorganizmalar için ortalanca TTP 11,17 saat iken Gram-pozitif mikroorganizmalar için ortalanca TTP 23,59 saattir. Kanıtlanmış sepsiste medyan TTP 20,17 saat iken, kanıtlanmamış sepsiste 29,67 saat olarak saptanmıştır. Yenidoğan kan kültürlerinin TTP'si, Gram-negatif mikroorganizmalar için önemli ölçüde daha kısa olduğunu bildirilmiştir. Yazarlar, yenidoğan kan kültürlerinin toplam inkübasyon süresinin maksimum 3 güne düşürülmesini önermektedir. Gösterilen sonuçlara göre, yazarlar, kültür 48 saat sonra halen negatifse sadece Gram-pozitif bakterileri hedeflemek için antimikrobiyal spektrumu daraltmayı ve klinik olarak iyi bebeklerde kültür 72 saat sonra halen negatif ise antimikrobiyal tedaviyi durdurmayı önermektedir (58,59).

4.2. Moleküler yöntemler

Enfeksiyonu tespit etmenin yeni yöntemleri, enfeksiyonlara neden olan bakterilerden ve diğer mikroorganizmalardan DNA ya da RNA'yı tespit etmeye dayanır. Moleküler testler 12 saatten daha kısa sürede tamamlanabilir ve mikrobiyal kültürlerden daha iyi hassasiyete sahip olabilir (60). Moleküler patojen saptama yöntemleri, patojen DNA'nın hibridizasyonuna veya amplifikasyonuna dayanır. Mikrobiyal genomdaki spesifik hedef bölgeleri çoğaltan amplifikasyon yöntemleri örneğin, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak neonatal çalışmalar yapılmıştır. PCR, tüm bakterilerde korunan ve hem korunmuş hem de değişken bölgeleri içeren her yerde bulunan bir gen olan 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA) genini hedefler (60). Korunan bölgeler, bakteriyel veya fungal enfeksiyonu tanımlamak için evrensel primerlerle değişken bölgeler, cins veya türe özgü deneylere göre hedeflenir (21).

DNA ekstraksiyonundan sonra, farklı yaklaşımlar kullanılarak bir amplifikasyon adımı gerçekleştirilebilir: geniş aralıklı geleneksel PCR ve multipleks PCR

gibi. Geniş aralıklı veya evrensel PCR yaklaşımı primerler yoluyla panakteriyel 16S rDNA bölgesi hedefler ve bunu sekanslama veya hibridizasyon izlediğinde yararlıdır. Multiplex PCR yaklaşımı, tek bir PCR reaksiyonunda çoklu hedefler için çoklu primer çiftlerini kullanır ve ampliconlar, sekanslama, hibridizasyon veya daha sıklıkla floresan problemleri ile tespit edilebilir (61).

Oeser ve arkadaşlarının 2020 yılında konvansiyonel yöntemlerle tespit edilemeyen patojenleri belirlemek için PCR tabanlı yöntemleri araştırmaya yönelik yaptıkları çalışmada, PCR'in kültürde bakteri üremesi göstermeyen 203 numunenin 91'inde (%45) bakteri tespit ettiği rapor edilmiştir (62).

4.3. Yenidoğan sepsis tanısı için etkili biyobelirteçler

Biyobelirteç, hastalık tanısı hakkında anlamlı bilgiler sağlayan ölçülebilir herhangi bir parametre olarak tanımlanmaktadır. Yenidoğan sepsisi için ideal bir biyobelirteç, kesin enfeksiyonun varlığını (veya yokluğunu) erken aşamada tanımlamada yalnızca yüksek derecede doğrulamalı ve aynı zamanda antibiyotik tedavisinin süresini yönlendirmek için de yararlı olmalıdır. Kesin sepsisi olan yenidoğanlarda antibiyotikleri geciktirme riski göz önüne alındığında kullanılacak olan biyobelirteç, saptamayı birkaç saat içinde yapabilmelidir (63).

İdeal tanısal biyobelirteç, yüksek hassasiyet, özgüllük ve pozitif tahmin değeri gibi ortak özellikler sergilemelidir. Biyobelirteç seviyeleri hastalığın seyri sırasında değişir, bu nedenle hastalığı erken teşhis etmeye, hastalığın seyrini izlemeye ve hastalığın etkili tedavisine yardımcı olurlar. Bu belirteçler, doğaları, özgünlükleri ve kökenleri açısından çok çeşitlidir. Seviyeleri, hastalığın ciddiyetinin veya ilerlemesinin göstergesidir (61).

Enfeksiyon sırasında, inflamatuvar yanıtta neden olan proteinlerin veya belirli biyobelirteçlerin seviyesindeki değişiklik, yenidoğan sepsisinin doğru teşhisini kolaylaştırır. Yenidoğanlarda enfeksiyonun uygun nedenini belirlemek için çeşitli biyobelirteçler kullanılmaktadır. Bunlar arasında prokalsitonin (PCT), C reaktif protein (CRP) ve Serum Amiloid A (SAA) sıklıkla kullanılmaktadır. Sağlıklı ve enfekte yenidoğanlarda sıklıkla kullanılan biyobelirteç seviyeleri Tablo 3'de listelenmiştir (64).

4.3.1. C-reaktif protein (CRP)

CRP, neonatal sepsisin saptanması için laboratuvar ortamında en yaygın kullanılan biyobelirteçtir. CRP, bir akut faz homopentamer proteindir ve IgG nin Fc bölümünü tanıyan fagositler üzerinde CD32 için bir ligandır. CRP seviyelerinin, enfeksiyonun başlamasından sonra değişmesi 10 ila 12 saat sürer. CRP, %94,8 özgüllük ve %67,1 duyarlılık ile 24-48 saat yarılanma ömrüne sahiptir (73). Bir biyobelirteç olarak CRP'nin, enfeksiyon olmayan koşullarda da yükselmesi, yaşa özgü geçerli referans değerlerin bulunmaması ve doğum ağırlığı ile gebelik yaşının CRP kinetiği üzerindeki etkisi gibi bazı kısıtlayıcılıkları vardır (74).

4.3.2. Yüksek-hassasiyetli CRP (hsCRP)

C-reaktif protein, karaciğerde üretilen ve daha sonra bir enflamatuvar yanıt veya doku hasarı sırasında IL-6 tarafından indüklendikten sonra plazmaya salgılanan bir akut faz reaktantıdır. Yarılanma ömrü 24-48 saatir ve tıbbi ortamlarda en sık kullanılan belirteçlerden biridir (75,76). Yüksek hassasiyetli CRP (hsCRP), neonatal sepsis tanısı için standart CRP ile karşılaştırıldığında yüksek hassasiyetli bir ölçümdür. Geleneksel testlere göre daha düşük bir eşik değerine sahiptir, hsCRP <1 mg / L değeri neonatal enfeksiyon için artmış duyarlılığa sahiptir (76).

4.3.3. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT), tiroid bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından üretilen ve kalsiyum homeostazını korumak için kalsitonine dönüştürülen 116 amino asitli bir proteindir. Aynı zamanda, 24-30 saatlik bir yarılanma ömrü ile inflamasyona yanıt olarak üretilen bir akut faz reaktantıdır. Enflamatuvar bir reaksiyon sırasında, prokalsitoninin, kandaki monositler için bir kemoatraktan görevi gören tiroid bezi dışındaki yerlerde üretildiği bulunmuştur (77,78). PCT, %88,4 özgüllük ve %94,1 duyarlılık sergiler (64).

4.3.4. Serum amiloid A (SAA)

SAA, karaciğer tarafından sentezlenen Apo-lipoprotein kategorisine girer ve SAA seviyeleri IL1, IL6 ve TNF α tarafından kontrol edilir (79). SAA, yaralanma veya enfeksiyona yanıt olarak salgılanır. SAA, %95 özgüllük ve %82 duyarlılık sergiler (64). SAA seviyeleri, konakçının beslenme durumuna ve hepatik fonksiyona bağlı

olduğundan, EOS'ta yalnızca gösterge niteliğinde ölçüm olarak kullanılabilir (80). SAA seviyeleri, neonatal enfeksiyonların erken saptanmasında daha yüksek doğruluğa sahiptir ve yenidoğanlarda mortalite ile ters orantılıdır (81).

4.3.5. Neopterin

Neopterin, guanozin trifosfatın (GTP) katabolik bir ürünüdür. Hücresele bağışıklık sistemi aktivasyonunun bir belirtici olarak hizmet eder. Kan gibi vücut sıvılarındaki neopterin konsantrasyonlarının ölçümü serum, beyin omurilik sıvısı veya idrar, hücresele bağışıklık sisteminin aktivasyonu hakkında bilgi verir (82). Yüksek neopterin seviyeleri ile septisemi arasında yakın bir ilişki vardır. Serumdaki yüksek neopterin konsantrasyonlarının bakteri kaynaklı enfeksiyonların şiddeti için güvenilir bir gösterge olduğu gösterilmiştir (83). Yüksek neopterin seviyelerinin, akut bakteriyel enfeksiyon, inflamatuvar ve malign hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli klinik ortamlarda hücresele bağışıklık sisteminin aktivasyonundan sorumlu erken spesifik ve hassas bir belirteç olduğu gösterilmiştir (84). Neopterin %85 özgülük, %78,09 duyarlılık sergiler (64).

4.3.6. İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6, B hücreleri, T hücreleri ve monositler gibi lenfoid hücreler tarafından üretilen 184 amino asitten oluşan bir sitokindir; fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, mezansiyal hücreler ve çeşitli tümör hücreleri gibi lenfoid olmayan hücreler tarafından üretilir. İmmün yanıtları ve akut faz reaksiyonlarını düzenlediği bilinmektedir ve hematopoezde de rol oynamaktadır (85). Yaklaşık bir saatlik çok kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir ve seviyeleri, antimikrobiyal tedavinin başlamasını takiben 24 saat içinde saptanamaz hale gelir (86,85). Bu, vakaları erken bir aşamada tespit etmek için kullanılabilir (76). %82,6 özgülük, %100 duyarlılık sergiler (64). Kullanımının diğer biyobelirteçlerle birleştirilmesi, neonatal sepsis tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde etkinliğini artırabilir.

4.3.7. İnterlökin-8 (IL-8)

IL-8, nötrofillerin aktivasyonu ve kemotaksisinden sorumludur. Neonatal enfeksiyonun hem tespiti hem de ciddiyeti için gösterge niteliğinde bir ölçüdür. IL-8, %80-91 duyarlılık ve %6-100 özgülük gösterir. IL-8 ve

CRP kombinasyonu, tanısale duyarlılığı %91'e ve özgülüğü %73'e yükseltir (71).

4.3.8. TNF alfa

TNF-alfa, PCT ile benzer tanısale doğruluğa sahiptir. TNF-a, sepsis tanısı için IL6 seviyeleri ile birlikte %60 duyarlılık ve %100 özgülük gösterir (64).

4.3.9. Lipopolisakkarit bağlayıcı protein

Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LPB), epitel hücresi (hepatositler ve kas hücreleri) tarafından sentezlenen bir tür çözünür patern tanıma molekülüdür (87). LPB Gram negatif bakteri türleri tarafından üretilen endotoksinlerle etkileşime girer ve bunları CD14 (presepsin) bağışıklık hücrelerine aktarır. LPB seviyeleri enfeksiyonun 6-8. saatinde yükselir, %77,8 özgülük ve %94,1 duyarlılık sergilemektedir (60).

4.3.10. Presepsin

Çözünebilir CD14 alt tipi (sCD14-ST) olarak da bilinen presepsin, membranöz CD14 ayrılması veya hücre sekresyonu ile üretilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 4-6 saat olan çözünür CD14'ün 13 kDa N-terminal fragmanıdır (88). Sepsisin başlangıcından sonra dolaşımında artan seviyeleri sistemik inflamasyonu gösterebilir (89). Yakın tarihli bir meta-analiz ve sistemik inceleme, presepsinin tek başına neonatal sepsisin yüksek duyarlılık ve özgülükle teşhis edilmesi ve dışlanması için kullanılabileceği sonucuna varmıştır. Tedaviye yanıtı izlemek için CRP ve PCT'den daha iyi performans göstermiştir (90).

4.3.11. Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL)

Lipocalin 2 olarak da bilinen nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, başlangıçta böbrek, kemik iliği, rahim, tükürük bezi, mide, apendiks, kolon, trakea ve yetişkinlerin akciğerleri gibi çeşitli dokularda üretilen bir onkojen olarak tanımlanan 24kDa bir proteindir. Ayrıca nötrofillerin spesifik granüllerinde bulunur ve inflamasyona karşı immün yanıtta yer alır (91). Böbrek tarafından hızla dolaşımdan atılır ve yarı ömrü yaklaşık 10-20 dakikadır. İdrarda artan NGAL'nin seviyeleri akut böbrek hasarının (AKI) bir belirtici olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Ülkemizde, Elmas ve arkadaşları tarafından yürütölen bir çalışma, NGAL'nin tübüler

disfonksiyonu erken tespit etme yeteneğini desteklemektedir. NGAL, kritik hastalığı olan erken doğmuş bebeklerde altta yatan AKI'yi ortaya çıkarabilir ve erken doğum sonrası yaşamda AKI gelişimini öngören erken, hassas, invaziv olmayan ve bağımsız bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (92). NGAL ölçümünün neonatal sepsisin tanısı ve izlenmesinde tek başına ve diğer biyobelirteçlerle birlikte etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

4.3.12. Inter-alfa inhibitör proteinler (IaIp)

IaIp, insan plazmasında nispeten yüksek seviyede bulunan yapısal olarak ilişkili bir serin proteaz inhibitörleri grubudur (93). IaIp, tümör invazyonu, hücre dışı matriks konsolidasyonu, inflamasyon ve yara iyileşmesi gibi çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynar ve enfeksiyonlarda önemli bir antiinflamatuvar ve düzenleyici rol oynar (94). Dolaşımdaki IaIp seviyesi, yetişkin ve neonatal sepsiste önemli ölçüde azalmıştır ve toplam IaIp seviyeleri, şiddetli sepsisli yetişkin hastalarda mortalite ile ilişkilidir (95). IaIp, sırasıyla ≤ 177 mg / L hassasiyette neonatal sepsis için güvenilir bir tanısall göstergedir ve %89,5 duyarlılığa ve %99 ve özgüllüğe sahiptir (61).

4.3.13. Mannoza bağlayıcı lektin (MBL)

MBL, çeşitli mikroorganizmalara bağlanarak kompleman sisteminin lektin yolunu tetikler, doğuştan gelen bağışıklık savunmasında görev alan bir plazma proteindir. Bu protein opsonizasyona ve gelişmiş fagositoza yol açar. Doğumdaki düşük MBL seviyeleri, artmış EOS riski ile ilişkili bulunmuştur ve bu enfeksiyonların tanımlanmasında kullanılabilir (96). En düşük MBL seviyeleri, özellikle ölenler olmak üzere septik şoktaki yenidoğanlarda tespit edilmiştir. MBL için 0,5 mg / ml sınır değeri neonatal sepsis tanısı için %96,7 duyarlılığa ve %97,1 özgüllüğe sahiptir. MBL seviyelerinin sürekli takibi neonatal sepsisin saptanmasında daha yararlı olabilir (97).

4.3.14. Visfatin

Bir adipokin olan visfatin, lenfositler tarafından salgılanan 52 kDa'lık bir sitokin olan pre-B hücre koloni güçlendirici faktör (PBEF) olarak bilinir. Aynı zamanda, glikoz düşürücü ve insülin taklit eden / hassaslaştırıcı maddeler gibi biyolojik aktiviteye sahiptir. Visfatin,

inflamasyonun önemli bir aracısı gibi görüldüğünden neonatal sepsisin saptanmasında akut faz reaktanları olarak kullanılabilir (98). 10 ng / mL visfatin eşik değeri, neonatal sepsis tanısı için %92 duyarlılık ve %94 özgüllük göstermiştir (99).

4.3.15. Resistin

Resistin, beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan 12.5 kDa'lık bir polipeptittir. Resistin, inflamasyon ve otoimmüniteye neden olabilir (100). 28,1 ng / mL resistin eşik değeri ile yapılan bir başka çalışmada ise EOS tespiti için %90 duyarlılık ve %90,1 özgüllük göstermiştir (101).

4.3.16. Hücre yüzeyi antijenleri

Enfeksiyon, nötrofil CD64 (nCD64), CD11b, CD14 ve insan lökosit antijenleri dahil olmak üzere hücre yüzeyi reseptörlerinin ve hücre yüzeyi markerlerinin yukarı regülasyonu yoluyla hücre yüzey antijenlerinin aktivasyonuna yol açar. Hücre yüzeyi belirteçlerinden, gama immünoglobulinin Fc kısmına bağlanan bir reseptör olan CD64 (FcγRI), en iyi çalışılmış olanıdır ve önemli umut vaat etmiştir. CD64 ekspresyonu, bir enfeksiyonun başlangıcında hızla yükselir ve minimum 24 saat boyunca yüksek kalır ve az miktarda kanda tespit edilebilir. (102,103). CD64 de dahil olmak üzere hücre yüzeyi belirteçlerini tanımlamak, için, genellikle maliyetli laboratuvar ekipmanlarının yanı sıra tüm merkezlerde bulunmayabilecek yüksek eğitimli laboratuvar personeli gerektiren akış sitometri cihazlarına ihtiyaç vardır. (104).

CD64, solunum sıkıntısı sendromu, yenidoğanın geçici takipnesi veya uzamış membran rüptürü gibi diğer klinik durumlardan etkilenmez, ancak CD64 ekspresyonu erken doğmuş bebeklerde zamanında doğan bebeklere göre daha yüksek olabilir (105,106). Stremish ve ark. 749 bebek arasında, CD64'ün EOS için yüksek duyarlılık ve orta düzeyde özgüllük (%100 ve %68) ve daha düşük duyarlılık, ancak LOS için daha iyi özgüllük (%75 ve %77) gösterdiğini bulmuştur (104).

CD11b, adezyon, migrasyon, fagositoz, kemotaksi, hücresel aktivasyon ve sitotoksisiteyi kolaylaştıran bir nötrofil hücre yüzey proteinidir (107,108). Bu integrinin biyobelirteç olarak kullanımı, yüzey ekspresyonundaki hızlı artışla desteklenir (109). Adib ve ark. septik bebeklerde (27-38 hafta), CD11b'nin düşük du-

yarlılık (%75) ancak yüksek özđüllük (%100) gösterdiğini ve CRP ile birleştirildiğinde duyarlılığın %100'e yükseldiğini bildirmişlerdir (110).

SONUÇ

Bu derlemede EOS ve LOS'ta yer alan etken mikroorganizmalar ve laboratuvar tanısında kullanılacak yöntemler irdelenmiştir. Yenidoğan sepsisinin önlenmesi için, gebelere vajinorektal kolonizasyon tarama programları uygulanabilir. Günümüzde kullanılan tarama programları, son gebelik haftalarında GBS kolonizasyonunun saptanmasına yöneliktir. Bu yaklaşım yenidoğan sepsisinde GBS enfeksiyonlarının azaltılmasına ve önlenmesine olanak sağlarken, EOS'da yer alan diğer patojenlerin saptanmasına yönelik değildir. Tarama programlarının diğer patojenleri de kapsayarak genişletilmesi ve sonrasında tespit edilen mikroorganizmaya yönelik spesifik antibiyotik profilaksisinin uygulanması yenidoğan sepsisini azaltmaya katkı sağlayacaktır. Bu programların yanında, LOS insidansını azaltmak için başta el hijyeni olmak üzere enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması önemlidir. Ayrıca yenidoğan sepsisinin mikrobiyolojik tanısında altın standart kabul edilen kan kültür yöntemlerini optimize etmek veya kültür ve moleküler yöntemlerin kombine kullanımları artırarak ve tanıyı destekleyici duyarlılığı ve özđüllüğü yüksek biyobelirteçlerin kullanılması yaygınlaştırmak yenidoğan sepsisinin doğru tanı ve tedavisine önemli katkı sağlayacaktır.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimini

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Arch Pediatr.* 2018;53(Suppl 1): S88.
2. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr. Opin. in Pediatr.* 2016;28(2):135.
3. Seale AC, Blencowe H, Manu AA, Nair H, Bahl R, Qazi SA, et al. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, South Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):731-41.
4. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin.* 2004;51(4):939-59.
5. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3):45-9.
6. Rossi P, Botgross R. Report on the expert meeting on neonatal and pediatric sepsis in the Pediatric committee of the European Medicines Agency. EMA London. 2010. EMA/477725.
7. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010;37(2):421-38.
8. Chirico G, Loda C. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. *Pediatr. Res.* 2011;3(1):1-5.
9. Belushkin A, Yesilkoy F, González-López JJ, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Fàbrega A, et al. Rapid and digital detection of inflammatory biomarkers enabled by a novel portable nanoplasmonic imager. *Small.* 2020;16(3):1906108.
10. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Reichman B, Lerner-Geva L, et al. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1):38-e1.
11. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA.* 2008;299(17):2056-65.
12. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Burd LI, Gooff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis.* 1983;148(5):802-9
13. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(RR-11):1-22.
14. Badri MS, Zawayeh S, Cruz AC, Mantilla G, Baer H, Spellacy WN, et al. Rectal colonization with group B streptococcus: relation to vaginal colonization of pregnant women. *J Infect Dis.* 1977;135(2):308-12.
15. Paolucci M, Landini MP, Sambri V. How can the microbiologist help in diagnosing neonatal sepsis? *Int J Pediatr.* 2012;2012:120139.
16. Wilkinson HW. CAMP-disk test for presumptive identification of group B streptococci. *J Clin Microbiol.* 1977;6(1):42-5.
17. Guerrero C, Martinez J, Menasalvas A, Blazquez R, Rodriguez T, Segovia M. Use of direct latex agglutinati-

- on testing of selective broth in the detection of group B streptococcal carriage in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol.* 2004;23(1):61-2.
18. Roome A, Linardos H, Hadler J. Laboratory Practices for Prenatal Group B Streptococcal Screening and Reporting--Connecticut, Georgia, and Minnesota, 1997-1998. *MMWR.* 1999;48(20):426-8.
 19. Tazi A, Réglier-Poupet H, Dautezac F, Raymond J, Poyart C. Comparative evaluation of Strepto B ID® chromogenic medium and Granada media for the detection of group B streptococcus from vaginal samples of pregnant women. *J Microbiol Meth.* 2008;73(3):263-5.
 20. Samadi R, Stek A, Greenspoon JS. Evaluation of a rapid optical immunoassay-based test for group B streptococcus colonization in intrapartum patients. *J Matern-Fetal Neo M.* 2001;10(3):203-8.
 21. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(3):638-80.
 22. El Shahaway AA, El Maghraby HM, Mohammed HA, Abd Elhady RR, Abdelrhman AA. Diagnostic performance of direct latex agglutination, post-enrichment latex agglutination and culture methods in screening of group B streptococci in late pregnancy: a comparative study. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2583-8.
 23. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Ped.* 2007;119(5):891-6.
 24. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr.* 1996;129(2):275-8.
 25. Greenberg DN, Ascher DP, Yoder BA, Hensley DM, Heiman HS, Keith JF. Sensitivity and specificity of rapid diagnostic tests for detection of group B streptococcal antigen in bacteremic neonates. *J Clin Microbiol.* 1995;33(1):193-8.
 26. Golden SM, Stamilio DM, Faux BM, dela Cruz WP, Shoemaker CT, Blackmon CL, et al. Evaluation of a real-time fluorescent PCR assay for rapid detection of Group B Streptococci in neonatal blood. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;50(1):7-13.
 27. Alos JJ, Lambert T, Courvalin P. Comparison of two molecular methods for tracing nosocomial transmission of *Escherichia coli* K1 in a neonatal unit. *J Clin Microbiol.* 1993;31(7):1704-9.
 28. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Ped.* 2000;105(1):21-6.
 29. Ulanova M, Tsang RS. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: changing epidemiology and host-parasite interactions in the 21st century. *Infect Genet Evol.* 2009;9(4):594-605.
 30. Kaneko M, Yamashita R, Suzuki T, Kodama Y, Sameshima H. Early onset nontypable *Haemophilus influenzae* sepsis in a preterm newborn infant. *J Clin Case Rep.* 2014;4(2):392.
 31. Takala AK, Pekkanen E, Eskola J. Neonatal *Haemophilus influenzae* infections. *Arch of Dis In Child.* 1991;66(4 Spec No):437-40.
 32. Schuchat A, Swaminathan B, Broome CV. Epidemiology of human listeriosis. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4(2):169-83.
 33. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J pediatr.* 2013;162(6):1120-4.
 34. Samanta S, Farrer K, Breathnach A, Heath PT. Risk factors for late onset gram-negative infections: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):F15-18.
 35. Downey LC, Smith PB, Benjamin Jr DK. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev.* 2010;86(1):7-12.
 36. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Ped.* 2002;110(2):285-91.
 37. D'Angio CT, McGowan KL, Baumgart S, Geme JS, Harris MC. Surface colonization with coagulase-negative staphylococci in premature neonates. *J of pediatr.* 1989;114(6):1029-34.
 38. Adam B, Baillie GS, Douglas LJ. Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol.* 2002;51(4):344-9.
 39. Hemels MA, van den Hoogen CA, Verboon Maciolek MA, Fleer A, Krediet TG. Prevention of neonatal late-onset sepsis associated with the removal of percutaneously inserted central venous catheters in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(4):445-8.
 40. Lassiter HA, Watson SW, Seifring ML, Tanner JE. Complement factor 9 deficiency in serum of human neonates. *J Infect Dis.* 1992;166(1):53-7.
 41. Boo NY, Nordiah AJ, Alfizah H, Nor-Rohaini AH, Lim VKE. Contamination of breast milk obtained by manual expression and breast pumps in mothers of very low

- birth weight infants. *J Hosp Infect.* 2001;49(4):274-81.
42. Parm U, Metsvaht T, Sepp E, Ilmoja ML, Pisarev H, Pauskar M, et al. Mucosal surveillance cultures in predicting Gram-negative late-onset sepsis in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect.* 2011;78(4):327-32.
 43. Arora U, Jaitwani J. *Acinetobacter* spp. - an emerging pathogen in neonatal septicemia in Amritsar. *Indian J Med Microbiol.* 2006;24(1):81.
 44. Corbella X, Montero A, Pujol M, Domínguez MA, Ayats J, Argerich MJ, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol.* 2000;38(11):4086-95.
 45. Roy S, Basu S, Dasgupta S, Singh A, Viswanathan R. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* isolated from blood of neonates with sepsis. *Indian J Med Microbiol.* 2010;28(4):416-7.
 46. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and late infections in newborns: where do we stand? A review. *J Ped Neo.* 2016;57(4):265-73.
 47. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057-98.
 48. Ramirez CB, Cantey JB. Antibiotic resistance in the neonatal intensive care unit. *NeoReviews.* 2019;20(3):e135-e144.
 49. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control.* 2007;35(10):S65-S164.
 50. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):1-vii.
 51. Oberdörfer H, Hübner C, Linder R, Fleßa S. Additional costs for care of patients with multi-resistant pathogens—an analysis from the perspective of a statutory health insurance. *Gesundheitswesen.* 2015;77(11):854-60.
 52. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Ch.* 2010;54(1):109-15.
 53. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Röttingen JA, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet Infect Dis.* 2016;387(10014):168-75.
 54. Mutlu M, Aslan Y, Aktürk Acar F, Kader Ş, Bayramoğlu G, Yılmaz G. Changing trend of microbiologic profile and antibiotic susceptibility of the microorganisms isolated in the neonatal nosocomial sepsis: a 14 years analysis. *J Matern-Fetal Neo M.* 2020;33(21):3658-65.
 55. Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA, Kost SI. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr.* 1996;128(2):190-5.
 56. Wiswell TE, Hachey WE. Multiple site blood cultures in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life. *Pediatr Infect Dis J.* 1991;10(5):365-9.
 57. Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, Liss J, Shapiro SL, Bankert DA. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(4):381-5.
 58. Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1994;32(11):2829-31.
 59. Guerti K, Devos H, Ieven MM, Mahieu LM. Time to positivity of neonatal blood cultures: fast and furious? *J Med Microbiol.* 2011;60(4):446-53.
 60. El-Amir MI, El-Feky MA, Elwafa DAA, Abd-Elmawgood EA. Rapid diagnosis of neonatal sepsis by PCR for detection of 16S rRNA gene, while blood culture and PCR results were similar in *E. coli*-predominant EOS cases. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2703-10.
 61. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: an overview. *Microb Pathogenesis.* 2017;107:234-42.
 62. Oeser C, Pond M, Butcher P, Bedford Russell A, Henneke P, Laing K, et al. PCR for the detection of pathogens in neonatal early onset sepsis. *PLoS One.* 2020;15(1):e0226817.
 63. Bhandari V. Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;3(3):234-45.
 64. Balayan S, Chauhan N, Chandra R, Kuchhal NK, Jain U. Recent advances in developing biosensing based platforms for neonatal sepsis. *Biosens Bioelectron.* 2020;169:112552.
 65. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr.* 1997;86(2):209-12.
 66. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, Giusti MD, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis.* 1998;26(3):664-72.
 67. Arnon S, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfen T. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis. *J Perinatol.* 2007;27(5):297-302.
 68. Behrendt D, Dembinski J, Heep A, Bartmann P. Lipo-

- polysaccharide binding protein in preterm infants. *Arch Dis Child-Fetal*. 2004;89(6):F551-4.
69. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*. 1996;129(4):574-80.
 70. Fahmey SS, Mostafa N. Pentraxin 3 as a novel diagnostic marker in neonatal sepsis. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019;12(4):437-42.
 71. Boskabadi H, Maamouri G. Serum interleukin 8 level as a diagnostic marker in late neonatal sepsis. *Iran J Pediatr*. 2010;20(1):41-7.
 72. El Nemer FS, Midan DAR, Mohamed AF. Serum neopterin level in early onset neonatal sepsis. *Am J Biosci*. 2015;3(3):80-6.
 73. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36.
 74. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170-8.
 75. Oh SW, Moon JD, Park SY, Jang HJ, Kim JH, Nahm KB, et al. Evaluation of fluorescence hs-CRP immunoassay for point-of-care testing. *Clin Chim Acta*. 2005;356(1-2):172-7.
 76. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern-Fetal Neo M*. 2018;31(12):1646-59.
 77. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):302.
 78. Hendricks-Munoz K, Xu J, Mally P. Biomarkers for neonatal sepsis: recent developments. *Res Rep Neonatol* 2014;157-68.
 79. Yuan H, Huang J, Lv B, Yan W, Hu G, Wang J, et al. Diagnosis value of the serum amyloid A test in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:520294.
 80. Yamada T, Miyake N, Itoh K, Igari J. Further characterization of serum amyloid A4 as a minor acute phase reactant and a possible nutritional marker. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(1):7-10.
 81. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, Lis M, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfen T. The prognostic virtue of inflammatory markers during late-onset sepsis in preterm infants. *J Perinat Med*. 2004;32(2):176-80.
 82. Prasanna JS, Sumadhura C, Karunakar P. Neopterin as a diagnostic biomarker for diagnosis of inflammatory diseases like periodontitis. *J Oral Res Rev*. 2017;9(1):45.
 83. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res*. 2003;52(8):313-21.
 84. Zheng B, Cao KY, Chan CP, Choi JW, Leung W, Leung M, et al. Serum neopterin for early assessment of severity of severe acute respiratory syndrome. *Clin Immunol*. 2005;116(1):18-26.
 85. Huang D, Ying H, Jiang D, Liu F, Tian Y, Du C, et al. Rapid and sensitive detection of interleukin-6 in serum via time-resolved lateral flow immunoassay. *Anal Biochem*. 2020;588:113468.
 86. Meem M, Modak JK, Mortuza R, Morshed M, Islam MS, Saha SK. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health*. 2011;1(2):201-9.
 87. Myc A, Buck J, Gonin J, Reynolds B, Hammerling U, Emanuel D. The level of lipopolysaccharide-binding protein is significantly increased in plasma in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997;4(2):113-6.
 88. Mussap M, Puxeddu E, Burrai P, Noto A, Cibecchini F, Testa M, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *J Matern-Fetal Neo M*. 2012;25(sup5),51-3.
 89. Ozdemir AA, Elgormus Y. Diagnostic value of presepsin in detection of early-onset neonatal sepsis. *Am J Perinat*. 2017;34(06):550-6.
 90. Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. 2018;22(1):1-9.
 91. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45(1):17-23.
 92. Elmas AT, Karadag A, Tabel Y, Ozdemir R, Otlu, G. Analysis of urine biomarkers for early determination of acute kidney injury in non-septic and non-asphyxiated critically ill preterm neonates. *J Matern-Fetal Neo M*. 2017;30(3):302-8.
 93. Chaaban H, Singh K, Huang J, Siryaporn E, Lim YP, Padbury JF. The role of inter-alpha inhibitor proteins in the diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatr*. 2009;154(4):620-2.
 94. Fries E, Blom AM. Bikunin—not just a plasma proteinase inhibitor. *Int J Biochem Cell B*. 2000;32(2):125-37.
 95. Lim YP, Bendelja K, Opal SM, Siryaporn E, Hixson DC, Palardy JE. Correlation between mortality and the levels

- of inter-alpha inhibitors in the plasma of patients with severe sepsis. *J Infect Dis.* 2003;188(6):919-26.
96. Frakking FN, Brouwer N, Van Eijkelenburg NK, Merkus MP, Kuijpers TW, Offringa M, et al. Low mannose-binding lectin (MBL) levels in neonates with pneumonia and sepsis. *Clin Exp Immunol.* 2007;150(2):255-62.
97. Wahab Mohamed WA, Saeed MA. Mannose-binding lectin serum levels in neonatal sepsis and septic shock. *J Matern-Fetal Neo M.* 2012;25(4):411-4.
98. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307(5708):426-30.
99. Cekmez F, Canpolat FE, Çetinkaya M, Aydinöz S, Aydemir G, Karademir F, et al. Diagnostic value of resistin and visfatin, in comparison with C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in neonatal sepsis. *Eur Cytokine Netw.* 2011;22(2):113-7.
100. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2011;409(6818):307-12.
101. Gokmen Z, Ozkiraz S, Kulaksizoglu S, Kilicdag H, Ozel D, Ecevit A, et al. Resistin—A novel feature in the diagnosis of sepsis in premature neonates. *Am J Perinat.* 2013;30(06):513-8.
102. Ng PC, Lee CH, Lam CW, et al. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(2):F119-F126.
103. Dilli D, Oguz ŞS, Dilmen U, Köker MY, Kızılgün M. Predictive values of neutrophil CD64 expression compared with interleukin-6 and C-reactive protein in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal.* 2010;24(6):363-70.
104. Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, Wang C, Renna S, Koval N, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(7):777-81.
105. Fjaertoft G, Håkansson L, Foucard T, Ewald U, Venge P. CD64 (Fcy receptor I) cell surface expression on maturing neutrophils from preterm and term newborn infants. *Acta Paediatr.* 2005;94(3):295-302.
106. Miyake F, Ishii M, Hoshina T, Ichikawa S, Araki S, Kinjo T, et al. Analysis of the physiological variation in neutrophil CD64 expression during the early neonatal period. *Am J Perinat.* 2016;33(14):1377-81.
107. Srinivasan G, Aitken JD, Zhang B, Carvalho FA, Chassaing B, Shashidharamurthy R, et al. Lipocalin 2 deficiency dysregulates iron homeostasis and exacerbates endotoxin-induced sepsis. *J Immunol.* 2012;189(4):1911-9.
108. Zhou H, Liao J, Aloor J, Nie H, Wilson BC, Fessler MB, et al. CD11b/CD18 (Mac-1) is a novel surface receptor for extracellular double-stranded RNA to mediate cellular inflammatory responses. *J Immunol.* 2013;190(1):115-25.
109. Nakstad B, Sonerud T, Solevåg AL. Early detection of neonatal group B streptococcus sepsis and the possible diagnostic utility of IL-6, IL-8, and CD11b in a human umbilical cord blood in vitro model. *Infect Drug Resist.* 2016;9:171-9.
110. Adib M, Ostadi V, Navaei F, Fosoul FS, Oreizi F, Shokouhi R, et al. Evaluation of CD11b expression on peripheral blood neutrophils for early detection of neonatal sepsis. *Iran J Allergy Asthm.* 2007;6(2):93-6.

Helsinki Bildirgesi plasebo evrimi ve etik

Placebo evolution and ethics of the Helsinki Declaration



Öz

Helsinki Bildirgesi 1964 yılında yayımlandığında insanlar üzerindeki tıbbi çalışmalar için hekimlere bir rehber, yapılan değişiklikler ile tanımlanabilir insana ait materyal ve verileri dâhil olmak üzere insanlar üzerindeki tıbbi araştırmalarda hekimlere ve çalışmalarda yer alan diğer katılımcılara yol gösterici olmuştur.

İlk kez 1996 yılında Bildirgede geçen plasebo; "kanıtlanmış bir tanı ve tedavi yönteminin bulunmadığı çalışmalarda plasebo kullanımı dışlanmaz" şeklinde yer almıştır. Bildirgenin son halinde ise; "kanıtlanmış tedavi olsa bile araştırılan yöntemin, güvenilirliğini etkinliğini belirlemek için bilimsel çalışma yapmanın zorunlu olduğu durumlarda ve kanıtlanmış en iyi tedavinin uygulanmamasının hastaya ilave ciddi veya geri dönüşüz zarar vermeyeceği durumlarda; kanıtlanmış en iyi müdahaleden daha az etkili bir müdahale veya plasebo kullanımı veya müdahalede bulunmama" seçeneklerinin yer aldığını görmekteyiz.

Klinik araştırmaların insanların sağlığı için yapılmaya çalışılması elbette önemlidir. Bilimsel bir gereklilik ve mecburiyet içeriyorsa plasebo kullanımı gibi hassas bir uygulamanın da insan deneklere zarar vermeyecek şekilde araştırmalarda yer alması gerekebilir. Ancak, Helsinki Bildirgesinin 2013 yılında yayımlanan son halinde artan plasebo-kanıtlanmış en iyi tedaviyi verme gayretinin içerisinde yoğun bir etik problemin olduğunu görmekteyiz. Bildirgenin tarihsel sürecine bakıldığında ilk yayımlandığı haliyle günümüzdeki son versiyonu arasında plasebo kullanımıyla ilgili olarak ciddi bir evrim geçirmiş olduğu söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: etik; Helsinki Bildirgesi; plasebo kullanımı

Abstract

When Helsinki Declaration was published in 1964 It was a guide to only physicians for medical studies on human, after changes it was been a guide to physicians and the other participants for medical research on human and identifiable human materiel and data.

Placebo; which was first mentioned in the declaration in 1996, It is taken part as 'Placebo is not excluded where no proven diagnosis and treatment methods exist. In the final version of the declaration we see options that 'Even if there is a proven intervention,determination of the reliability and effectiveness of new intervention must be tested, the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention'

It is of course important to try to do clinical research for people's health. If it contains a scientific necessity, a sensitive application such as placebo use may need to be involved in research in a way that does not harm human subjects. However, in the latest version of the Helsinki Declaration, published in 2013, we see an intense ethical problem in the effort to provide the best placebo-proven treatment. Looking at the historical process of the declaration, it can be said that it has undergone a serious evolution in relation to the use of placebos among the last version of the declaration as it was first published.

Keywords: ethics; Helsinki Declaration; placebo use

Sümeyye Yılmaz Çelik¹,
Mehmet Karataş¹

¹ İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

Geliş/Received : 09.04.2022
Kabul/Accepted: 22.04.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1100995

Yazışma yazarı/Corresponding author
Mehmet Karataş

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Elazığ Yolu 15. km. 44280, Malatya, Türkiye
E-posta: drkaratas@hotmail.com

ORCID

Sümeyye Y. Çelik: 0000-0002-6667-2518
Mehmet Karataş: 0000-0002-9093-6456

GİRİŞ

1947 yılında Türkiye Tabipler Birliği'nin de katıldığı 27 ülkenin tıp dernekleri ile Dünya Tabipler Birliği (DTB) ilk uluslararası genel kurulunu yapmıştır (1). İkinci dünya savaşı sırasında insanlar üzerinde yapılan Nazi deneyleri, savaş sonrası bu deneyleri yapan Nazi doktorların yargılanması ve sonrasında hazırlanan Nürnberg Kodunun yetersiz kalması Dünya Tabipler Birliğinin (DTB) gündemini oluşturmuştur. 1964 de DTB tarafından İsviçre'nin Helsinki eyaletinde düzenlenen 18. genel kurulda insanlar üzerinde yapılacak klinik araştırmaların etik standartlarını düzenlemek üzere Helsinki Bildirgesi yayımlanmıştır.

Haziran 1964'te Helsinkide yapılan 18. DTB Genel Kurulunda kabul edilmiş ve daha sonra üzerinde Genel Kurullarda değişiklik yapılmıştır:

- “29. DTB Genel Kurulu Tokyo Japonya Ekim 1975”,
- “35. DTB Genel Kurulu Venedik İtalya Ekim 1983”,
- “41. DTB Genel Kurulu Hong Kong Eylül 1989”,
- “48. DTB Genel Kurulu Somerset West Güney Afrika Cumhuriyeti Ekim 1996”,
- “52. DTB Genel Kurulu Edinburgh İskoçya Ekim 2000”,
- “53. DTB Genel Kurulu Washington DC ABD Ekim 2002 (Açıklama notu ekli olarak)”,
- “55. DTB Genel Kurulu Tokyo Japonya Ekim 2004 (Açıklama notu ekli olarak)”,
- “59. DTB Genel Kurulu Seul Kore Cumhuriyeti Ekim 2008”,
- “64. DTB Genel Kurulu Fortaleza Brezilya Ekim 2013” (2).

Bu Bildirge sonrasında yedi kez revize edilmiş iki kez açıklama notu eklenmiş ve 2013 yılındaki son haliyle insan konulu tıbbi araştırmalarda etik standartları belirleyen uluslararası bir rehber olma özelliğini korumuştur. 2016 yılında DTB yayımladığı ‘Sağlık veritabanları ve biyobankalara ilişkin etik ilkeler’ konulu Taipei Bildirgesi'nin Helsinki Bildirgesi'nin tamamlayıcısı olduğunu vurgulamıştır (1-4).

Helsinki Bildirgesi'nin bu dinamik süreci; bildirgenin güvenilirliği, evrenselliği ve sürekliliğini sorgulamayı açık hale getirmiştir. Çalışmamızda Helsinki Bildirgesinin değişim süreci incelenerek bildirgenin plasebo yaklaşımı, süreç içinde konuyla ilgili olarak bildirgenin hangi yöne doğru evrildiği incelenecektir.

Helsinki Bildirgesi'nin Değişimi

1964 yılında yayımlanan ilk Helsinki Bildirgesi, insanlar üzerindeki tıbbi çalışmalar için sadece hekimlere bir rehber olarak çıkmış, yapılan değişiklikler ile tanımlanabilir insana ait materyal ve dataları dâhil olmak üzere insanlar üzerindeki tıbbi araştırmalarda hekimlere ve çalışmalarda yer alan diğer katılımcılara bir rehber olarak düzenlendiği belirtilmiştir (5).

İlk yayımlandığında klinik araştırmalar; tedavi edici klinik çalışmalar ve araştırmaya katılan kişi için tedavi edici niteliği olmayan bilimsel amaçlı çalışmalar olarak ikiye ayrılmış, bu ayrım sonraki revizyonlarda kaldırılmıştır. İlk şekli ile dört başlık (giriş, temel ilkeler, tıbbi bakımla birleştirilen klinik araştırmalar, tedavi edici olmayan klinik araştırmalar) altında toplanmıştır (5).

2013 yılındaki son hali ile daha açıklayıcı olacak şekilde 12 başlık altında tekrar düzenlenmiştir. Giriş, genel ilkeler, riskler/yükler ve yararlar, savunmasız gruplar ve kişiler, bilimsel gereklilikler ve araştırma protokolleri, araştırma etik kurulları, özel yaşam ve gizlilik, aydınlatılmış onam, plasebo kullanımı, araştırma sonrasına ilişkin hükümler, araştırmaların kaydedilmesi bulguların yayımlanması dağıtımı, klinik uygulamalarda kanıtlanmamış girişimlerin kullanımı şeklindedir (6,7).

İlk kez 1996 yılında rehberde sözü edilen plasebo; “kanıtlanmış bir tanı ve tedavi yönteminin bulunmadığı çalışmalarda plasebo kullanımı dışlanmaz” şeklinde yer almıştır. Bildirgenin son halinde ise; kanıtlanmış tedavi olsa bile araştırılan yöntemin, güvenilirliğini etkinliğini belirlemek için bilimsel çalışma yapmanın zorunlu olduğu durumlarda ve kanıtlanmış en iyi tedavinin uygulanmamasının hastaya ilave ciddi veya geri dönüşü zararı vermeyeceği durumlarda; kanıtlanmış en iyi müdahaleden daha az etkili bir müdahale veya plasebo kullanımı veya müdahalede bulunmama seçeneklerinin istismar edilmesinden kaçınmak için azami özen gösterilmelidir maddeleri eklenmiştir (5-7).

Bildirgede 2004 yılında çalışmaya katılan gönüllülere, araştırma sonucunda faydalı olan yöntemin ve diğer uygun bakıma erişimin sağlanması gerekliliği belirtilmiş, bu madde 2013'te değiştirilerek; araştırmacı, destekleyici ve ev sahibi ülke hükümeti tarafından

çalışmada faydalı olduğu bulunan yöntemin gönüllüye sağlanması şeklinde daraltılmıştır (8).

2004 yılında çalışma sonrası gönüllünün kanıtlanmış en iyi tedaviye erişimi ve çalışmanın olumlu sonucundan yararlanma hakkı gayet etik ve anlaşılır şekilde düzenlenmiştir. Ancak, 2013 yılında yukarıda belirtildiği gibi madde daraltılmış çalışmanın olumlu sonucundan faydalanma giderleri araştırmacı ve destekleyici yanı sıra ev sahibi ülke hükümetine paylaştırılmıştır. Bu madde ilaç ve tıbbi cihaz sanayinin bildirge üzerindeki gölgesi gibi değerlendirilmeye açıktır.

Bildirgenin “saptanan risklerin yarardan daha fazla olduğu ya da kesin sonuçlara ilişkin yeterli kanıtlar elde edildiği durumlarda hekim araştırmayı hemen sona erdirmelidir” maddesi 2013 yılında değiştirilerek; “saptanan risklerin yarardan daha fazla olduğu ya da kesin sonuçlara ilişkin kanıtlar elde edildiği durumlarda hekim araştırmaya devam etmek mi araştırmada değişiklik yapmak mı yoksa araştırmayı hemen sona erdirmesi gerektiğini değerlendirmelidir” şeklinde genişletilmiştir (8,9).

Helsinki Bildirgesi'nde “İnsanlar üzerindeki tıbbi araştırmaların başlıca amacı; hastalıkların nedenlerini, gelişimini ve etkilerini anlamak, koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici girişimleri (yöntem, işlem ve uygulama) geliştirmektir. Kanıtlanmış en iyi girişimlerin bile yapılacak araştırmalarla güvenilirlik, etkinlik, verimlilik, erişilebilirlik ve kalite açısından, sürekli olarak değerlendirilmesi gerekir” (12) denilmektedir (10-16).

Helsinki Bildirgesi ve plasebo

1996 yılında plasebo kullanımıyla ilgili ilk çıkış olmuştur. “Kanıtlanmış bir tanı ve tedavi yönteminin bulunmadığı çalışmalarda plasebo kullanımı dışlanmaz” (5) şeklinde bir düzenleme yapılmıştır.

2008 yılında “kanıtlanmış bir yöntemin olmadığı durumlarda plasebo kullanımı veya müdahalede bulunulmaması kabul edilebilir veya zorunlu kalındığında ve bilimsel olarak geçerli nedenlerden ötürü bir müdahalenin etkinliği veya güvenilirliğini tespit etmek için plasebo kullanımının gerekli olması ve plasebo alan veya tedavi edilmeyen hastaların herhangi bir ciddi veya geri dönüşü olmayan zarara uğrama riski olmaması, bu seçeneğin istismar edilmesinden kaçınmak için büyük dikkat sarf edilmelidir” şeklinde plasebo

kullanımına ilişkin madde bildirmede yer almıştır (8).

2013 yılında yapılan değişiklikte ise “kanıtlanmış bir yöntemin olmadığı durumlarda plasebo kullanımı veya müdahalede bulunulmaması kabul edilebilir veya zorunlu kalındığında ve bilimsel olarak geçerli nedenlerden ötürü, bir müdahalenin etkililiği veya güvenilirliğini tespit edebilmek için kanıtlanmış en iyi müdahaleden daha az etkili bir müdahale veya plasebo kullanımının veya müdahalede bulunmamanın gerekli olması ve kanıtlanmış en iyi müdahaleden daha az etkili bir müdahale veya plasebo verilen veya müdahalede bulunulmayan hastanın, kanıtlanmış en iyi müdahaleyi almaması nedeniyle ciddi ya da geri dönüşü olmayan zarara uğraması yönünde ek bir riske maruz kalmaması, bu seçeneğin istismar edilmesinden kaçınmak için büyük dikkat sarf edilmelidir” şeklinde düzenlenmiştir (8).

Plasebonun bildirmede ilk yer aldığı 1996 yılındaki şekilde açıklamanın istismara uğrama ihtimali oldukça düşük görünmekte ve daha çok gönüllüleri koruyucu niteliktedir. Aynı zamanda bilimsel çalışmaların da önünü tıkamayan bir içerik olduğu görülmektedir.

2008 yılına gelindiğinde plasebo kullanımının biraz daha önünü açan bir değişim görülmektedir. Bilimsel olarak geçerli nedenler öne sürülerek ama yine de temkinli bir açıklama yapılmaktadır.

En son yayımlanan bildirmeye bakıldığında artan plasebo-kanıtlanmış en iyi tedaviyi verme çatışmasının oldukça yoğun bir içeriği görülmektedir. Plasebo kullanımının istismar edilme durumu da bu açıklamalardan sonra muhakkak bildirmede belirtilmektedir.

Bilimsel araştırmalarda plasebo kullanımı

Plasebo, farmakolojik olarak etkisiz bir ilacın telkine dayalı bir terapötik etki ortaya çıkarma hali olarak tanımlanmaktadır (17). “Klinik araştırmalarda, özellikleri araştırılan ilaç ya da yonteme aktif ilaç ya da aktif yöntem denir. Bunun karşılaştırıldığı etkin ya da etkin olmayan (plasebo) ilacın verildiği gruba “kontrol grubu” denir. Kontrol grubunda karşılaştırma işlemi çeşitli şekillerde yapılabilir. Kontrol grubuna etkin olmayan ilaç verilebilir (plasebo), hiçbir tedavi verilmeyebilir, araştırılan ilacın farklı bir dozu verilebilir, geçerliliği bilinen aktif/standart tedavi verilebilir. Kontrol grubuna eğer tedavi verilecekse, sınanan durum için en geçerli standart tedavi verilmelidir”. Bir klinik çalışmada,

kontrol grubunun bilinen bir standart tedavi varken daha zayıf etkili bir tedavi verilmesi etik bir sorunun olduğunu gösterir (18).

18. yüzyılın sonlarında, Amerikalı Dr. Elisha Perkins, elektrofiziksel kuvvet oluşturarak baş ve yüzden iltihabı ve romatizmayı attığını iddia ettiği iki metal çubuk geliştirmiştir. Oldukça yaygın kullanılan bu çubukların tedavi edici etkisi ile ilgili şüphe duyan Dr. John Haygarth 1799 yılında dış görünümü Perkins çubukları ile aynı ancak ahşaptan yapılmış iki çubuk hazırlamıştır. Romatizma hastalarında bu çubukları uygulamış ve benzer sonuçlar alarak aslında Perkins'in çubuklarının elektrofizyolojik bir kuvvet oluşturmadığını göstererek, ilk plasebo deneyini gerçekleştirmiştir (19).

Plasebo tıpta 20. yüzyıla kadar yaygın şekilde kullanılmıştır. Ağrı kesici, immünosupresyon, Parkinson hastalığı ve depresyon üzerinde nörobiyolojik etkilerinin anlamlı sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (20). Bazı araştırmalar, plasebonun tedavide etkisiz olduğunu bilerek kullanan hastaların hiç tedavi verilmeyen hastalara kıyasla daha olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir (21). Günümüzde hala klinik araştırmalarda özellikleri araştırılan ilaç ya da yöntemin etkinliğini karşılaştırmak, farklılıkları belirlemek üzere kullanımı önemli bir yere sahiptir.

SONUÇ

Bilimsel araştırmaların insanların sağlığı ve daha iyi bir yaşam kalitesi için yapılmaya çalışılması önem arz etmektedir. Elbette bilimsel bir gereklilik ve mecburiyet içeriyorsa plasebo kullanımı gibi hassas bir uygulamanın da insan deneklere zarar vermeyecek şekilde araştırmalarda yer alması gerekebilir.

Helsinki Bildirgesinin 2013 yılında yayımlanan son halinde artan plasebo-kanıtlanmış en iyi tedaviyi verme çatışmasının oldukça yoğun bir etik problemi içinde barındırdığını söylemek mümkündür. Bildirgenin tarihsel sürecine bakıldığında ilk yayımlandığı haliyle günümüzdeki son versiyonu arasında bu konuyla ilgili olarak ciddi bir evrim geçirmiş olduğu söylenebilir.

Etik açıdan bir problem ele alınırken neden sorusu problemlerin açıklanması anlamında oldukça önemlidir. Plasebo kullanımının bilimsel araştırmalarda neden bu kadar öne çıkarılıp özellikle insan deneklerin

zarara uğrama ihtimali ve istismarına yol açabilecek bir düzenlemeye gidildiği açıklanmaya muhtaç bir konudur.

Klinik araştırmalar tıbbın ayrılmaz bir parçası konumundadır. Ancak, DTB Cenevre Bildirgesi Hekimlik andında yer alan, "hastamın sağlığına ve esenliğine her zaman öncelik vereceğime" ifadesi ile klinik araştırmaları yürüten hekimin etik tutumu uyumlu olmalıdır. Aksi takdirde hazırlanan tüm klinik araştırma protokollerine göre bir tutum, hekimlik uygulamalarında farklı bir yaklaşım sergilemek hasta ve insan denek ayrımını getirecektir. Bu durum etiğin teorik kâllıplarda sıkışıp kaldığı bir hekimliğe neden olacaktır.

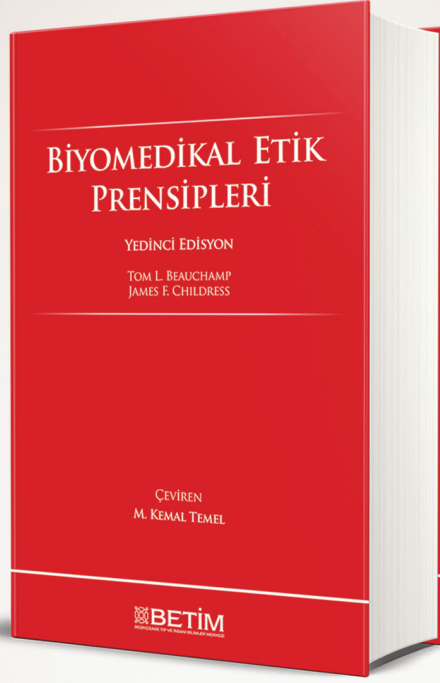
Çıkar Çatışması & Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışması olmadığını ve bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. World Medical Association. The Story of the WMA. <https://www.wma.net/who-we-are/history/> (Erişim Tarihi: 01.04.2022)
2. World Medical Association. Declaration of Helsinki. <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/> (Erişim Tarihi: 01.04.2022)
3. Emanuel EJ. Reconsidering the Declaration of Helsinki. *Lancet*. 2013;381:1532-3.
4. Öztoprak ÜY, Ersoy M, Karahancı ON, Büken NÖ. Helsinki Bildirgesi'nde Biyoetik ve Biyopolitikalar Bağlamında İzini Sürmek. 2016;7(1):110-8.
5. Ertin H, Temel MK. İnsan Üzerindeki Deneyler ve İlgili Etik Yasal Metinler. *Anadolu Kliniği*. 2016.
6. Ö. Kasapçopur. Bilimsel Çalışma ve Yayın Etiği. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 2007;38:161-5.
7. İzgi C, Ülman YI. Klinik Araştırmalar Yönetmeliği'ne Bakış. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. Ekim 2013.
8. Büken NÖ. Biyotıp Araştırmalarının Tarihsel ve Etik Köşe Taşları, Biyotıp Araştırmaları İle İlgili Geçmişten Günümüze Varolan Etik Düzenlemelerin İzini Sürmek. *Türkiye Klinikleri*. 2018;4(1):1-13.
9. Özaltay B, Kara MA. Helsinki Bildirgesi (2013) Üzerine. *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi*. 2014;30:88-9.
10. Krockenberger K, Bruns I, Ziegler A. Die 7. Revision der Deklaration von Helsinki: mehr als nur eine Empfeh-

- lung? Dtsch med Wochenschr 2014;139(08):367-8.
11. World Medical Association. Declaration of Helsinki 2008. <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf> (Erişim tarihi: 01.04.2022)
 12. World Medical Association. Declaration of Helsinki 2013. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (Erişim tarihi: 01.04.2022)
 13. Ekmekçi PE Seçilmiş Vakalarla Araştırma Etiğinin Kısa Tarihçesi. Pamukkale Tıp Dergisi. 2017;10(1):101-14.
 14. Çaparlar CÖ, Dönmez A. Bilimsel Araştırma Nedir, Nasıl Yapılır? Turk J Anaesthesiol Reanim 2016; 44: 212-8.
 15. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmî Gazete. 13.04.2013. Sayı: 28617.
 16. Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliğİ. Resmî Gazete Tarihi: 06.09.2014. Resmî Gazete Sayısı: 29111.
 17. https://tr.wikipedia.org/wiki/Plasebo_etikisi (Erişim tarihi: 08.04.2022)
 18. Akan H. Bilimsel Araştırmalarda Planlama ve Tasarım. ANKEM Derg. 2014;28(Ek 2):101-4.
 19. Placebo in history. https://en.wikipedia.org/wiki/Placebo_in_history (Erişim tarihi: 08.04.2022)
 20. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. The Journal of Neuroscience. 2005 Nov 9;25(45):10390-402.
 21. Charlesworth JE, Petkovic G, Kelley JM, Hunter M, Onakpoya I, Roberts N, Miller FG, Howick J. Effects of placebos without deception compared with no treatment: A systematic review and meta-analysis. J Evid Based Med. 2017;10(2):97-107.



BIYOMEDİKAL ETİK PRENSİPLERİ

YEDİNCİ EDİSYON

TOM L. BEAUCHAMP - JAMES F. CHILDRESS

ÇEVİREN
M. KEMAL TEMEL

Amerikan filozoflar Tom L. Beauchamp ve James F. Childress tarafından yazılmış olan ve birçok ülkede benimsenen ana akım tıp etiği paradigmasının temelini oluşturan Biyomedikal Etik Prensipleri, Türkiye'de de klinik uygulama ve araştırmalarda, tıp eğitimi, etiği ve hukukunda esas alınan başlıca ilkelerin kaynağıdır. Bu kitap, İngilizce temel eserin yedinci edisyonu ve ilk Türkçe baskısıdır. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı mensubu Uzm. M. Kemal Temel tarafından tercüme edilmiş ve üç yıllık kursuz bir çalışma sonucunda basılmıştır. Başta tıp ve insani bilimler olmak üzere, Türkiye'de bilimsel gelişim ve üretime adanmış bir kurum olan, Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı bünyesindeki Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM, bu tercümeyi Türk akademisyen ve okurların istifadelerine iftiharla sunar.

BETİM KİTAPLIĞI

1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkeleri belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.
- Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı en önemli standartlar şu şekildedir:
 - Yayımlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya başka bir yere yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.
 - Makale daha önce yayımlanmışsa ve(ya) alıntı yazı, tablo, fotoğraf gibi öğeler içeriyorsa evvelki yayın hakkı sahibinden ve(ya) bu öğelerin telif hakkı sahiplerinden yazılı izin alınması ve bunun makalede belirtilmesi gerekir.
 - Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, bu sunumun dipnot olarak belirtilmesi koşuluyla, değerlendirmeye alınır.
 - Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun güncel ve bilimsel sözlüklerinde geçen yazımlar esas alınmalıdır. İngilizce yazılar Amerikan İngilizcesi ile yazılmalıdır.

2. BİLİMSEL SORUMLULUK

- Gönderilen bilimsel yazıda, tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.
- Dergi ile iletişim görevini yapan yazar (yazışma yazarı), tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

3. ETİK SORUMLULUK

- "İnsan" ögesi içeren tüm orijinal araştırmalarda Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygunluk şarttır. Bu tip araştırmalarda yazarların, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında bu prensiplere uyduklarını ve ayrıca kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- "Hayvan" ögesi içeren orijinal araştırmalarda ise yazarlar, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.
- Vaka sunumlarında sunulan kişi ya da kişilerin kimliğinin açığa çıkıp çıkmadığına bakılmaksızın "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) alınmalıdır.
- Çalışmaları ile ilgili direkt-endiye bir ticari bağlantıları veya çalışmalarına maddi destek veren bir destekçileri varsa, yazarlar bunları ve bu ilişkilerinin doğasını (konsültan, diğer anlaşmalar) Editöre Sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Makalede "etik kurul onayı" alınması gerekli ise; yazarlar, yazılı etik kurul izni / onayı aldıklarını "Gereç ve Yöntemler" bölümünde ".....etik kurulundantarih ve..... sayı ile etik kurul onayı alınmıştır" şeklinde beyan etmelidir. "Söz-lü etik onay alınmıştır" ifadesi kullanılmamalıdır.

4. YAYIN/TELİF HAKKI

- Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın/telif hakları dergimize aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

5. YAZI TÜRLERİNE GÖRE YAZIM KURALLARI

- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

- Her tür bilimsel yazı için, *Word* dosyası halinde ayrı ayrı "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" hazırlanmalı ve dergiye başvuru esnasında ayrı birer dosya halinde gönderilmelidir. Dergimiz İnternet sitesinden "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası"na dair örnek şablonlar indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe şablonun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce şablonun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Her makale için yazarlar "TELİF HAKKI DEVİR FORMU" nu, bilimsel yazılarını dergiye başvuru esnasında doldurup imzalayarak, yazıları ile birlikte dergiye göndermelidirler. Türkçe ve İngilizce form İnternet sayfamızdan indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe formun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce formun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Bilimsel yazı kabul edildikten sonra baskı öncesi kopyanın her sayfasının ve Telif Hakkı Devir Formu'nun tüm yazarlar tarafından ıslak imza ile imzalanması ve tüm bu evrakın BETİM Hasekisultan Mah., Topçu Emin Bey Çıkamazı, no. 4, 34096 İstanbul adresine posta yoluyla gönderilmesi gerekmektedir (tel. 0212 632 0369; faks 0212 632 0328). İlk başvuruda bunların elektronik olarak yüklenmesi yeterlidir.
- Dergilere yayımlanmak üzere gönderilecek yazıların türlerine göre yazım kuralları aşağıda tanımlanmıştır.

5.1. ORJİNAL ARAŞTIRMA MAKALESİ

- Yazılar *Microsoft Word*® belgesi olarak hazırlanmalı ve 1,5 aralıklı, 12 punto, iki yana yaslı ve *Times New Roman* karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları sayfanın sağ üst köşesine yerleştirilmelidir.
- Kör hakemlik ilkesi gereğince, "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" sisteme ayrı birer dosya halinde yüklenmelidir. Editöre sunum sayfasında olması gereken bilgiler, yazının türü, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu veya varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu özel ve tüzel kişilerin yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir. Kapak sayfasında ise Türkçe ve İngilizce olarak alt alta olacak şekilde yazının uzun başlığı ve 40 karakteri geçmeyen kısa başlığı, yazar bilgileri ve sorumlu yazar bilgileri ve önerilen hakem bilgileri yer alır. İnternet sitemizdeki örnek şablonlarda bu bilgilerin nerede ve nasıl verileceğine dair yönlendirmeler mevcuttur. Yazarlara, izin alınan etik kurullara ve kurumlara ait bilgiler yazının ana metninde yer almamalıdır. GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu ibareler XXXXXXXX şeklinde yazılmalıdır.
- Yazıya ait ana metnin ilk sayfasında çalışmanın uzun başlığı Türkçe ve İngilizce olarak yer almalı, başlık büyük harflerle yazılmalı ve sayfanın geri kalan kısmı boş bırakılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır.
- Daha sonra önce "ÖZ" (çalışmanın yazım dili İngilizce ise *ABSTRACT*) bölümü yazılmalıdır. Bu bölüm en fazla 300 kelimedden oluşmalıdır. Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Bu sayfa da ayrı bir sayfa olmalı ve anahtar sözcüklerden başka yazı bölümü içermemelidir.
- Yazının ana metni Türkçe ise önce ilk sayfaya Türkçe ÖZ, ikinci sayfaya İngilizce *ABSTRACT* yazılmalıdır. Yazının ana metni İngilizce ise önce ilk sayfaya İngilizce *ABSTRACT*, ikinci sayfaya Türkçe ÖZ yazılmalıdır.
- ÖZ veya *ABSTRACT* yapılandırılmış olmalıdır. Yapılandırılmış ÖZ (*ABSTRACT*) bölümünde

- “Amaç (*Aim*),”
 - “Gereç ve Yöntemler (*Materials and Methods*),”
 - “Bulgular (*Results*),”
 - “Tartışma ve Sonuç (*Discussion and Conclusion*)”
- olmak üzere dört alt başlık yer almalıdır. ÖZ’de paragraflar içeriden başlamamalıdır.
- Türkçe ve İngilizce özetin sonunda yer alacak olan anahtar sözcüklerin sayısı en az iki, en fazla altı olmalıdır. Bunlar birbirinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalı ve alfabetik sıraya göre sıralanmalıdır. Örneğin: **Anahtar Sözcükler:** insan denekler; klinik araştırmalar; kontrollü deney; randomize kontrollü deney. İngilizce anahtar sözcükler *Medical Subject Headings (MeSH)* doğrultusunda verilmelidir. Anahtar sözcük seçimi için, izleyen bağlantı tıklanarak açılan sayfada, ilgili konuya dair uygun sözcük girilerek anahtar sözcüklere ulaşılabilir: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html. Türkçe anahtar sözcükler Türkiye Bilim Terimleri (TBT) doğrultusunda verilmelidir: www.bilimterimleri.com.
 - ÖZ ve *ABSTRACT* bölümlerinden sonra ana metne yeni bir sayfada GİRİŞ bölümü ile başlanmalıdır. Yazıda GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ, gerekli ise TEŞEKKÜR ve KAYNAKLAR ana bölümleri yer almalıdır. Ana bölümlerin başlığı büyük harflerle ve **kalın** olarak yazılmalıdır. Ana başlıklar sola yaslı olmalıdır.
 - GİRİŞ bölümünün son paragrafı çalışmanın amacını açıklamalıdır.
 - Kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla, metin içinde geçtiği sıraya göre verilmelidir. Örneğin; (1). veya (1,2). veya (3-5).
 - Ana metinde paragraflar *Word* programında yer alan cetvel yardımıyla 1 cm içeriden başlamalıdır.
 - Yazıda yer alan tüm alt başlıkların sadece ilk harfi büyük olmalıdır. Yalnızca alt bölümler içindeki alt bölümlerin (alt-alt bölümlerin) başlıkları *italik* yazılmalıdır.
 - GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümü ile BULGULAR bölümünde verilmesi düşünülen Tablo ve Görsel yazılarının ilk harfi büyük olmalı ve **kalın** yazılmalıdır. Örneğin **Tablo 1.**, **Görsel 1.** Tablo yazıları ilgili tablonun üzerinde, görsel yazıları ise ilgili görselin altında yer almalıdır.
 - Tablo ve şekiller metin içerisinde nerede geçiyor ise o bölümde ilgili cümlelerin sonuna parantez içinde **Tablo 1.** veya **Görsel 1.** gibi yazılmalı, ancak ilgili tablo ve görseller başlıklarıyla birlikte kaynaklardan sonra ve her biri bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı verilmelidir. Görsel ve tablo üzerinde kısaltma ve/veya sembol kullanılmış ise tablo/görsel altında 8 punto ile yazılarak açıklanmalıdır.
 - Görseller (örneğin fotoğraflar) metne eklenmemeli, ayrı bir dosya olarak (görüntü kalitesi 300 dpi olacak şekilde ve .jpeg, .bmp, .tif vb. formatta) sisteme yüklenmelidir. Görsel alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan hemen sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla, ilk harfleri büyük olacak biçimde (**Görsel 1.** Açıklayıcı metin) yazılmalıdır.
 - Daha önce basılmış görsel, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak görsel, tablo ve grafik açıklamasında parantez içinde belirtilmelidir.
 - Çalışmada veri analizi yapılmış ise GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı olarak “İstatistiksel analiz” başlığı tanımlanmalı ve bu bölümde hangi amaç için hangi istatistiksel yöntemlerin kullanıldığı ve ilgili paket programlar yazılmalıdır.
 - BULGULAR bölümünde yöntem adları verilmemelidir.

- Çalışmada TEŞEKKÜR bölümü gerekli ise bu bölümde, çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım belirtilmelidir.
- KAYNAKLAR bölümü aşağıda belirtilen kurallara uygun olarak yazılmalıdır.

5.2. DERLEME TÜRÜ YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları derleme türü yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Derleme türü yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 250 kelimedenden oluşmalıdır.

5.3. VAKA SUNUMU / VAKA SERİLERİ VE DİĞER TÜRDEN YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları vaka sunumu veya vaka serileri türünde hazırlanan yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Vaka sunumu türündeki yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 150 kelimedenden oluşmalıdır.
- Bu tür yazılarda kaynak sayısı 15’i aşmamalıdır.

Bu üç ana yazı türünden başka;

- Editöryel Yorum/Tartışma türünde (yayımlanan orijinal araştırma makalelerinin, araştırmanın yazarları dışında konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesi) veya
- Editöre Mektup türünde (son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren, en fazla 500 kelimedenden oluşan yazı türü) yazılar da gönderilebilir. Bu yazıların hazırlanmasında da genel yazım kuralları geçerlidir. Bu yazı türlerinde,
 - Başlık ve özet bölümleri yoktur.
 - Kaynak sayısı beş ile sınırlıdır.
 - Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye atıf yapıldığı belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar) ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

KAYNAK YAZIM KURALLARI

- Dergilerin atıf sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılması doğrudan ilişkilidir. Dergimizde Vancouver kaynak yazım stiline bir varyantı kullanılmaktadır.
- Dergiye başvuru sırasında kaynakların ayrıştırılması, atıflar açısından büyük önem taşımaktadır. Bu ayrıştırmanın sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için kaynakların Vancouver kaynak yazım stiline göre yazılması büyük önem arz etmektedir. Dergimiz kaynak yazım kuralları, kaynak yazımın türüne göre aşağıda tanımlanmıştır.

Dergi Makaleleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Makalenin başlığı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. Derginin adı [italik, kısaltılmış ve her harf öbeğinin ilk harfi büyük olarak]. Yıl;cilt(sayı):başlangıç sayfa numarası-bitiş sf. no. [mükerrer rakamlar çıkarılmış olarak].

Örnek:

Abaraogu UO, Tabansi-Ochuogu CS. As acupressure decreases pain, acupuncture may improve some aspects of quality of life for women with primary dysmenorrhea: a systematic review with meta-analyst. J Acupunct Meridian Stud. 2015;8(5):220-8.

Kitaplar İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın Adı [bağlaç, soru eki vb. hariç, tüm sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], [varsa] ed. [her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, [ya da varsa] çev. çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i, X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:göstermek istenirse kaynak gösterilen sayfa[lar].

Örnek:

Ankaralı H, Cangür Ş, Sungur MA. Formülsüz Biyoistatistik. İstanbul: BETİM; 2015.

Beauchamp TL, Childress JF. Biyomedikal Etik Prensipleri, çev. Temel MK, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:263.

Kitaplar Bölümleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın bölümünün adı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. In: [varsa, her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, (ed.), [ya da varsa] çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i (çev.), Kitabın Adı [tüm esas sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:bölümün başladığı-bittiği sayfa.

Örnek:

Beauchamp TL, Childress JF. Özerkliğe saygı. In: Temel MK (çev.), Biyomedikal Etik Prensipleri, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:153-226.

İnternet Kaynakları İçin Yazım Kuralları

İnternet girişini giren kişinin soyadı, adının baş harf[ler]i, ya da kurumun tam ve açık adı (varsa giri tarihi). Giri başlığı [özel isim olmadığı sürece sadece ilk kelimenin ilk harfi büyük olarak]. Erişim: adresi (erişildi: son erişildiği tarih).

Örnek:

T.C. Resmî Gazete (29.6.2019). Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Erişim: www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/06/20190629-8.htm (erişildi: 12.9.2020).

Türk Dil Kurumu. Kesme işareti (°). Erişim: www.tdk.gov.tr/icerik/yazim-kurallari/kesme-isareti (erişildi: 8.8.2020).

Yayımlanmamış Yüksek Lisans/Doktora Tezleri İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Tezin adı [kitap adı gibi yazılmış şekilde] (yayımlanmamış yüksek lisans/doktora tezi). Yükseköğretim kurumunun kenti: kurumun ismi; yıl [kitapların yayımlandığı yer, yayınevi ve tarih bilgileri gibi].

Örnek:

Barış M. Down Sendromu Bağlamında Seçici Kürtaj Hakkındaki Etik Argümanların Normatif Analizi (yayımlanmamış yüksek lisans tezi). İstanbul: T.C. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı; 2017.

6. GENEL AÇIKLAMALAR

Medical Subject Headings (MeSH) nedir?

- Uluslararası başlıca makale tarama dizinleri ve veri tabanlarında, makalelerin sınıflandırılması için kullanılmakta olan, tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan ve sürekli güncellenen, İngilizce makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği, geniş bir tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Türkiye Bilim Terimleri (TBT) nedir?

Ulusal düzeyde tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan, şimdilik 186.000 tıbbi-biyolojik terim içeren ve sürekli güncellenen, Türkçe makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Anahtar Sözcükler Neden *MeSH* ya da TBT Arasından Seçilmelidir?

- *MeSH* ve TBT terimleri, ana başlıklar ve alt başlıklardan oluşan, birbiri ile ilişkilendirilmiş hiyerarşik bir yapı ile kodlanmışlardır.
- Böylece tek bir terim ile yapılan aramada, ana başlıklar yanında terimin ilişkilendirildiği tüm alt başlıklar da otomatik olarak aramaya dahil edilir.
- Aynı terim, birden çok terminoloji ile tanımlanmış olduğundan, araştırmacının az veriyle, kolay ve hızlı bir şekilde mümkün olduğunca çok makaleye ulaşabilmesini sağlar.

KISALTMA VE AKRONİMLER

Kısaltılacak sözcüğün ya da sözcük öbeğinin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidirler. Aynı sözcük(ler) için tüm metin boyunca aynı kısaltma/akronim kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (*Scientific Style and Format: the CBE Manual for Authors, Editors, and Publishers*) kaynağına başvurulabilir.

7. YAZININ GÖNDERİM AŞAMASINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

- Sorumlu yazar, "TELİF HAKKI DEVİR FORMU"nu doldurup, çalışma ile birlikte dergiye göndermelidir.
- Yazarlar, makaleyi değerlendirmek üzere potansiyel iki hakemin ismini ve güncel iletişim bilgilerini (e-posta, telefon, faks) Editöre Sunum sayfasında bildirmelidirler. Bununla birlikte editörlerin hakemleri bizzat seçme hakkı mahfuzdur.
- Gönderiler, yazılar TÜBİTAK ULAKBİM DergiPark sistemine (<http://dergipark.gov.tr/anadoluklin>) yüklenerek gerçekleştirilmelidir.
- Gönderi sırasında Editöre Sunum sayfası, kapak sayfası, yazının ana metni, Telif Hakkı Devir Formu ve varsa görseller ayrı dosyalar halinde yüklenmelidir.
- Yazarlar İnternet sitemizdeki hakem değerlendirme formlarını inceleyerek hakemlerin incelediği konulara özellikle dikkat ederlerse yazımdaki eksikliklerini hakem sürecinden dönmeye gidirmiş olurlar. Yine de hakemler her türlü eleştiri yapıma hakkına sahiptir.

Difteri tiplerinin gösterdiği bu Variation Bakteriolojik teşhis noktasından çok mühim bir kıymeti haiz olup Klinik ve Epidemiolojik tetkikata ihtiyacı vardır. Bu tetkikatin neticesi olarak bu tiplerin tek bir neviden ayrılıp bazan o, ve bazan da bu şekilde tezahür ettiğine mi Varacağız?. Bunu bu tetkiklerin yapılmasından evvel söylemek selâhiyetini haiz değiliz....

Literatur

D. T. Robinson u. Marshall: J. of Path. 38, 73 (1934)
H. A. Gins: Zblt. Bakter. Orig. 1. Abtl. Heft 1/3 Band 135 S. 60 (1925)

Schlossberger: Zblt. Bakter. Orig. 1. Abtl. Heft 1/3 Band 135 S. 6 (1935)
M. Gundel u. Tietz; Z. Hyg. 116, 439 (1934)
M. Gundel u. Liebetuth: Z. Hyg. 117, 66 (1935)
M. Gundel: Die Typenlehre in der Mikrobiologie Jena G. Fiescher 1934
Menton: J. of Path. (1932) Nr. 35 S. 651
Hammerschmidt: Klin. Wochschr. (1936) S. 964
Clauberg, Helmreich u. Vierthaler: Klin. Wochschr. (1936) Nr. 7 S. 231
Gundel u. Niyazi Erzin: Ankara: Klin. Wochschr. (1935) S. 1164
Gundel u. Niyazi Erzin: Ankara: Zentr. Bakter. 1. Abt. Orig. (1936) Bd. 136.

bu günün canlı mevzuları üzerinde

M Ü C M E L Y A Z I L A R .

Cerrahide kan nakli indikasyon ve neticeleri.

(Yorulmak bilmez çalışması ve bu günkü eserleri Türk cerrahisinin yüzünü ağartan Prof. Dr. Mîm Kemal Ökenin hekimlik hayatının 25 inci yıl dönümünü kutlularken sayın arkadaşşıma daimi muvaffakiyetler dilerim)

Dr. Oper. Hasan Hüsnü Dilgimen
İstanbul.

Son senelerin tedavi arsenaline ilâve ettiği kan trasfüzyonu kan gruplarının tayinile daha emin bir adım atmıştır. Tıbbın kan naklinden başka sahai tatbika koyduğu bir çok serum ve ilâçlar varsa da kan gibi taze ve canlı ferment ları havi olmadıklarından aynı eyi neticeyi veremiyorlar.

Bu makalede kan gruplarının tayini usullerile biologique hadiselerden uzun uzadıya bahsetmeyip daha ziyade kan naklinin cerrahide tatbiki ile elde edilen neticeleri kayd ile iktifa edeceğim.

Kan nakli için en esash nokta kan gruplarının tayinindedir. Bundan başka kan verene alanın sıhhi durumlarını iyice tetkik, bilhassa kan verenin müzmin (Tüberküloz, malarya, frengi ve saire) ve hat hastalıklardan salim olmasına dikkat etmek lâzımdır. Kan alanın sıhhat durumu, bilvasita kan nakli ile her hangi bir hastalığın sirayetine mani olmak mümkün olduğundan, o kadar şayanı ehemmiyet değildir.

Kan nakli için en elverişli kan vericiler sıhhatleri yerinde köylüler, gençler, bilhassa genç kızlarla consanguin olan akrabadır.

Bir kısım insanların kan serumunun diğer bir kısım insanların kırmızı kan küreyelerini muayyen kanunlar dahilinde agglütine ettiğini nazarı itibara alan Landsteiner ve Moss insanların kanlarını dört gruba ayırmışlardır:

1 inci grup. — Bu gruba mensub insanların serumu

diğer gruplardan hiç birisinin kırmızı kan küreyelerini agglütine etmez. Fakat kendi küreyeleri diğer grupların serumlarile agglütine olur. Bu gruba ait olan insanlar üniversal alıcıdırler yani diğer bütün gruplardan ve tabiatile kendi grubundan kan alır. Bu grup yalnız kendi grubuna kan verebilir.

2 inci grup. — Bunların serumu I ve III üncü grubun kırmızı kan küreyelerini agglütine eder. Kendi kan küreyeleri III ve IV üncü grupların serumunda agglütine olur. Bu grubun insanların II ve IV üncü grupların kanını alır. I ve II inciye kan verir.

III üncü grup — Bu grup insanların serumu I ve II inci grubun kan küreyelerini agglütine eder. Kendi kırmızı kan küreyeleri II ve IV üncü grubun serumule agglütine olur. Bu grubun insanları III ve IV gruptan kan alır. I ve III üncüye kan verir.

IV üncü grup — Bu grubun serumu bütün grupların kırmızı kan küreyelerini agglütine eder. Fakat kendi kırmızı kan küreyeleri hiç bir grubun serumile agglütine olmaz. Bu grubtaki insanlar yalnız kendi grubundan kan alır. Diğer bütün gruplara kan verir. Bunlar üniversal vericidirler.

Transfüzyonda kan gruplarının tayinine çok dikkat edildiği ve bir çok vak'alarda aynı grubtan trasfüzyon yapıldığı halde son zamanlarda yine bazı

arızaların husule geldiği görülmüş ve yapılan incelemeler neticesinde kan grublarının yalnız bu dört grubtan ibaret olmayıp daha bir takım Untergrubların da mevcut olduğu anlaşılmıştır. İnsan kanında Erythrocytes tipleri ile Hemoglobine nisbeti memleket, ırk ve yaşayış tarzına göre değiştiğinden kat'i bir indice bulunamıyor, bunun da kan vericilerin seçiminde büyük güçlüklerle sebebiyet verdiği görülür.

P. Emil Weil ve Maurice Lan kazalarının alekser üniversal grubtan olan bir kanın diğer bir grup kanına zerkinde tesadüf edildiğini ve bu hadiseyi kan alanın hematilerine karşı kan verenin serumunda bulunması muhtemel bir hususiyete atfediyorlar, bilhassa çok kan kaybeden hastalara transfüzyon yapılmak için seçilecek vericinin, üniversal grubtan olmayup, kendi grubundan olmasını tavsiye ediyorlar.

Meslekdaşlarımızdan birinin haremüne üniversal gruba ait birisinden yapılan bir transfüzyon hastada hemolyse ve nephrite hemorrhagique tevhit ederek hastayı ölüme sürüklemiştir.

Kan naklinde esas nokta, yukarıda bahsedildiği gibi, kan alanın serumunun kan verenin kırmızı kan küreyelerini hiç bir zaman aglutine etmemesindedir. Her ne kadar kan verenin serumu kan alanın kırmızı kan küreyelerini agglütine edebileceği hatıra gelirse de verenin nakledilen serumu alanın kanı içinde kısa bir zamanda eridiğinden hastada hafif titremelerden başka bir hadise tayin tevhit etmez.

Transfüzyon yapılacak kanı için muhtelif usuller varsa da biz burada pratik olanından bahsedeceğiz :

Kan alacak olanın veridinden 4—5 cmc. kan alınıp serumu alınmak üzere teressübe bırakılır. Eğer beklemeğe vakit yoksa kan santrifüje edilerek serumu alınır! Bu serumdan lam üzerine alınan bir damla ya kan verenin parmağı ucundan alınan küçük bir damla kan ilâve olunur, lam hafif hareket ettirilerek kanla serumun karışması temin edilir. Gözle muayenede damlada sincabi renkte bir küme, mikroskopla muayenede de kan küreyelerinin birleşerek bir küme teşkil ettikleri görülürse agglütinationun olduğuna delildir, işbu kan o adama verilmez. Eğer göz ve mikroskopla muayenede damlanın tamamile mütecanis olduğu görülürse agglütination hadisesinin vukua gelmediğine binaenaleyh bu kanın o adama nakledilebileceğine hükmedilir. Bu muamele vis - versa yapılacak, yani hasatın kan verenin serumile karıştırılarak, agglütination hadisesinin vuku bulup bulmamasına göre aynı grubtan olup olmadıkları anlaşılır.

Kan transfüzyonunun indikasyonlarını cerrahi ve tıbbi olmak üzere iki büyük gruba ayırmak mümkündür :

Cerrahi indikasyonlar : Anemi tevhit eden kanamalarla choc larıdır.

Tıbbi indikasyonlar : Intoxitionlar, infectionlar ve kanamayı tevhit eden âfetler.

Cerrahi indicationlar acil ve anitransfüzyonu icabettirdiğinden praticien hekimlerin de bunu yapabilmeleri lâzımdır.

Kan nakli ya doğrudan doğruya yani kan verenle kan alanın damarları, muayyen usul ile, yekdigerile birleştirilerek yahud da bilvasıta yani kan verenin kanı 2 % — 4 % sitrate de soude mahlülü havi steril bir kaba alındıktan sonra hastanın veridine zerk edilerek yapılır. Bu son usul daha uzun ve daha yorucu olmakla beraber pratikte tatbiki daha kolaydır.

Doğrudan doğruya transfüzyon yapmak için usul :

Kan veren ile kan alan aynı yükseklikte iki ameliyat masası yahud iki yatakta birisinin baş tarafı ötekinin ayak tarafına gelmek üzere arka üstü yatırılır. Her iki masa veya yatak vaziyette konur ki kan verenle kan alanın ketif adudü mafsalları zaviyeyi kaime şeklinde ve mirfakları gerilmiş olduğu halde her iki mirfak nahiyei kuddamiyeleri aynı hizada bulunmuş olur, her iki masa veya yatak arasında bir kişinin durabilmesine müsaid bir masafe bırakılır ve yatak veya masalar ketif hizasında yekdigerine, üstüne yumuşak bir örtü konmuş 35 cm. genişliğinde düz bir tahta ile rabtedilir. Kan verenle kan alanın kolları ünsi kenarları birbirine tatbik etmek üzere tahta üstüne konur. Kan verenin kolu yukarısından bir lastik drenle sıkılır. ve her iki kol eyice dezenfekte edildikten sonra kımıldamamaları için de ünsi kenarlarından birbirine Mastisolla yapıştırılır. Aletler sterilise edilip hazırlandıktan ve her iki kolun lokal anestesisi (Adrenalinsiz) temin edildikten sonra veritler meydana çıkarılır. ve her birinin altından üçer iplik geçirilir. Bu ipliklerden kan alanın veridinin alt tarafına tesadüf edenle kan verenin veridinin üst tarafındaki döğümlemler. Kan alanın döğümlemlenmiyen proksimal cihetteki ipliği verit kanının aksi ceryanına mani olmak için iyice çekilir. Kan alanın veridi açılarak proksimal tarafa doğru tranfüzyon aletine merbut olan cam kanül konur ve yine aynı alete merbut diğer kanül de kan vereni veridine distal tarafa doğru konur ve her iki kanül önce veritlerin altından geçirilen orta ipliklerle tesbit edilir.

Transfüzyon aletinin şıngası alete tesbit edilir, pistonu da, eyice kaymak için önce hazırlanmış ve kullanılacağı zaman ısıdılıp karıştırılması lâzım gelen citrate de soude lu steril bir merhemle yağlanarak şıngaya konur. Bunlar tamam olduktan sonra aletin kan verenin damarındaki kanülle irtibatı olan çeşmesi açılır, piston gayet yavaş çekilerek şınga dolduktan sonra çeşme kapanır. Bu defa alanın damarındaki kanülle merbut çeşme açılarak piston yavaş yavaş itilir ve kan hastanın veridine zerk edilir. Bu manavra bir kaç defa tekrar edilerek hastaya verilmesi matlup miktar kan zerk edilir. Transfüzyon bittikten sonra aletin her iki çeşmesi de kapadılır, şınga ve kan verenin kolundaki band kaldırılır. Kan alanın presimal cihetteki ve kan verenin distal cihetteki iplikleri döğümlemler, veritlerin içine sokul-

muş olan kanüller, iplikleri kesilerek, çıkarılır ve yara dikilir.

Bu usul ancak asistan ve yardımcısı bol olan hastanelerde tatbik olunabilir.

Bilvasita kan nakli için gruplar teayyün ettikten sonra verenin kanını citrate de soude mahlûlile ısladılmış steril alclâde bir şırınga ile alınarak citrate de soude mahlulünü havi bir cam kaba boşalttıktan sonra hastaya zerk edilir. Bu gayet simpl ve pratik usulle 200—250 c. m. m. kan vermekle ölüm halinde bulunan bir adamın hayatını kurtarmak mümkün olur.

Eğer hekim kan grubunu tayin edemez ve hastanın hali beklemeğe müsaid değilse kanı yanındaki kilerden birisinden alarak transfüzyonu yapmalı. Consanguin olanlarda kan'ın imtizaç kabiliyeti daha ziyade olduğundan bu gibi vak'alarda kan veren hastanın akrabasından seçmek daha muvafık olur.

Transfüzyon herhangi bir usulle yapılırsa yapılşın kan nakledilirken en ziyade hastanın halini göz önünde bulundurmak lâzımdır, eğer hastada kollaps hali, teneffüste güçlük, baş dönmesi, ve katani ağrılar olursa kan naklini kesip biraz bekle-meli ve hastanın halini, nabzını ve teneffüsünü kontrol etmelidir. Bu hal geçince bir daha tecrübe etmeli, hastada bir fenalık görülmezse muntazaman kan zerkine devam etmelidir.

Hastaya verilecek kan miktarı vak'aya göre değişir. Bazen 150—200 ccm kan vermekle bir hastayı kurtarmak mümkün olduğu halde diğer bir hastada 300—400—500 ccm ve hatta daha ziyade kan nakledilmesine rağmen tam bir netice elde edilemez ve bunlarda transfüzyonu tekrarlamak icab eder.

Transfüzyon gayet yavaş yapılmalı ve hastaya transfüzyondan ancak 4—5 saat sonra sulu yiyecek ler verilmelidir.

Transfüzyonlarda görülen fena neticelerin sebepleri : Alâtı cerrahiye'nin tam steril olmaması, transfüzyon esnasında kan pıhtısının akciğer şıari eviyesini tıkaması, kan gruplarının tayinindeki hatalar....

Kan verenin kaybettiği kanı 1 hatta 1 1/2 litre de olsa, kısa bir zaman zarfında telafisi mümkün olur.

Cerrahi sahada tatbik olunan transfüzyon indikasyonları anemie aigue yi tevlit eden kanamalarla choc lardır.

1.— Anemie aigue yi tevlit eden kanamalar da iki şekil görülür :

1.— Kanama ya kendi kendine yeya transfüzyonu müteakib durur.

2.— Yapılan tedavi ve transfüzyona rağmen kanama devam eder (Midii mei karhalar, rahim içindeki polipler, rahim muhâti altındaki myomelar.)

Birincilerde tatbik olunan transfüzyon en son dakikada bile olsa yine eyi netice verir.

İkincilerde mesele daha karışıktır. Bunlarda kan naklinden sonra hastanın yüzündeki hasafet biter,

nabızlar düzelir, bakışlar canlanır, fakat bu hal bir müddet sonra yine değişir, nabızların tekrar zayıfladığı, yüzün tekrar beyazlandığı ve bakışların tekrar nursuzlandığı görülür, bunlarda her halde şıryanı bir kanamanın mevcudiyeti düşünülerek alclâdele cerrahi müdahale ile ligature yaparak kanı indir-mek ve tekrar transfüzyonu yapmak icabeder.

2.— Choc lar.— Bunların önüne geçmek için transfüzyondan pek çok istifade etmek mümkündür. Ağır müdahale cerrahilerde bilhassa iki zamanda yapılması lâzım gelen ağır ameliyatlara, infection neticesi vücudunun mukavemeti azalmış düşkün hastalarda cerrahi müdahaleden evvel ve sonra transfüzyon yapmak pek yerinde bir yardım olur.

Choc larda görülen şıryan tazyikinin düşkünlüğüne, şıari eviyedeki kan rükûdetine ve acidose karşı koymak için en eyi çarelerden birisi de kan transfüzyonudur.

Kan nakli cümlei asabiyei merkeziye ile vücudun bütün hücrelerine besleyici kanı ve aynı zamanda mübadele için ihtiyaçları olan Oxygeni götürmek, acidose'u tadil etmek ve şıari eviyede hareketsiz kalan kan kütesini harekete getirmekle choc un üç mühim processus morbide ine karşı koymuş olur.

Transfüzyonun ne vakit yapılmak lâzım geldiğini tayin de epice mühümdür. Esas itibarile tazyiki şıryanisi maxima 7. ve minima 4 tün altında olan vekayide kan nakli endikedir, fakat bu şıryan tazyikinin düşkünlüğünün her şahısta aynı dereceye inmesini beklemek icab etmez.

1935 senesinde yalnız kan nakli meselesini müzakere etmek üzere Romada toplanan kongrede A. T z a n e k, vermiş olduğu raporda, kan transfüzyonu ile, bilhassa kanama ile müterafik derin intanlarda, elde edilen parlak neticelerden bahsetmiştir.

Dogliotti de kan naklinin indicationlarını saydıktan sonra işbu usulü tedavinin diathese hemorrhagique lerde tatbiki faydalarını ileri sürmüş ve B. G u i s b u r g un kanamadan mütevellit bir koma vak'asında kan nakli ile hastayı ölümden kurtardığını zikrederek heroique diye tavsif ettiği bu usulün tatbik sahasının henüz layık olduğu derecede geniş olmadığından esefle bahsetmiştir.

G. C a n u y t ve C h. W i l d laryngolokların bu usul ile elde edebilecekleri büyük istifadeleri kaydediyor. K. E r h a r d t ve H. W i n k l e r muhtevi olduğu zengin hormon préhypophysaire den istifade için gebe kadınların kanlarının naklini tavsiye ediyorlar.

D u p u y d e F r e n e l l e transfüzyon yapılacak maayyen miktar kanı 300—1000 gr. serum glikoze ile beraber yapılmasını tavsiye ediyor.

Metrorrhagie lerden mütevellit anemie lerde kan naklinin 70 % — 80 % eyi neticeler verdiği memnuniyetle kaydediliyor.

Prof. M i m K. Ö k e metrorrhagie den dolayı kırmızı kan küreyveleri bir milyondan aşağı düşen

bir anemie aigue vak'asında kan nakli ile hastanın hayatını kurtarmıştır.

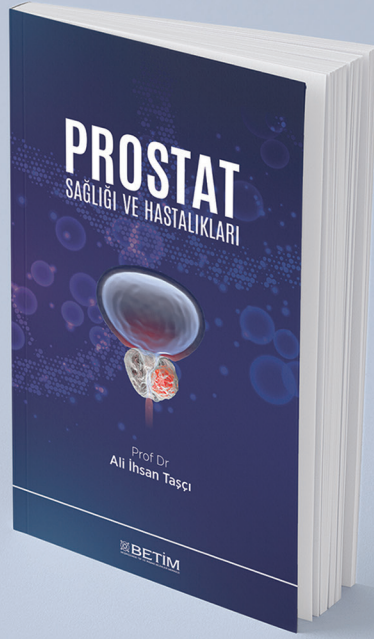
1935 senesi Leningrad birinci transfüzyon kongresinde J. Dzanelidze hayatı tehdit eden bir çok mühim mide ve isnaaşer karhaları kanamalarında kan nakli ile elde ettiği parlak neticelerden bahs etmiştir. Prof. M i m K. Ö k e abundant bir hematemese neticesi ölüm derecesine gelen bir doktor arkadaşımızın hayatını kan naklile kurtarmağa muvaffak olmuştur.

Bütün dünya tababetinde esaslı bir yer tutan ve bir çok Avrupa ve Amerikan memleketlerinde

kıymetli bir sahai tatbik bulan kan nakli tedavi usulünün memleketimizde de aynı alaka ile karşılanıp aynı kıymette bir sahai tatbik balmasını temenni ederim.

Literature

- Revue de Chirurgie 1920
Presse medicale 27.VIII.1932
Zentralorgane f. die chir. und ihre Grenzgebiet 72 Bd, Hft. 7, 1935
Zentralorgane f. die chir. und ihre Grenzgebiet 72 Bd, Hft. 8, 1935
Zentralorgane f. die chir. und ihre Grenzgebiet 17 Bd, Hft. 9 - 10



PROSTAT SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

Prof Dr
Ali İhsan Taşçı

Bazen gençlerde, daha sıklıkla da yaşlanma ile birlikte, erkeklerin birçoğunda prostat ve idrar yolları ile ilgili hastalıklar görülebilmektedir. Prostat konusunda doğru bilgiye ulaşmak isteyenler için hazırlanmış bu kitapta; prostatın yapısı, fonksiyonları, hastalıkları, hastalıklardan korunma, alternatif ve tamamlayıcı tıp uygulamaları sade bir dille anlatılmaya çalışılmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI



TIBBİ VE SOSYAL YÖNLERİYLE SÜNNET CERRAHİSİ

EDİTÖRLER

M. FATİH ŞİMŞEKOĞLU
BÜLENT ÖZALTAY

İnsanlık tarihi boyunca en çok uygulanan cerrahi işlemlerden olan sünnet (hitan) ile ilgili tıbbi ve sosyal alanda bugüne kadar çokça tartışmalar yürütülmüştür. Bu tartışmaların genellikle bilimsel veriler zemininde ele alınmaması ve farklı önyargıların tesiri altında kalması nedeniyle sünnet cerrahisi ile ilgili net kanaatlere ulaşmak mümkün olmamıştır.

Elinizdeki kitap sünnetin tıbbi, cerrahi ve sosyal yönlerine dair en güncel tartışmaları disiplinler arası işbirliği çerçevesinde sunmayı amaçlamaktadır. Bu çalışmanın sağlık çalışanları, akademisyenler ve sünnete dair rehberlik arayışında olan aileler için kaynak kitap olmasını umuyoruz.

BETİM KİTAPLIĞI